This is a digital copy of a book that was preserved for generations on library shelves before it was carefully scanned by Google as part of a project to make the world's books discoverable online.

It has survived long enough for the copyright to expire and the book to enter the public domain. A public domain book is one that was never subject to copyright or whose legal copyright term has expired. Whether a book is in the public domain may vary country to country. Public domain books are our gateways to the past, representing a wealth of history, culture and knowledge that's often difficult to discover.

Marks, notations and other marginalia present in the original volume will appear in this file - a reminder of this book's long journey from the publisher to a library and finally to you.

Usage guidelines

Google is proud to partner with libraries to digitize public domain materials and make them widely accessible. Public domain books belong to the public and we are merely their custodians. Nevertheless, this work is expensive, so in order to keep providing this resource, we have taken steps to prevent abuse by commercial parties, including placing technical restrictions on automated querying.

We also ask that you:

+ *Make non-commercial use of the files* We designed Google Book Search for use by individuals, and we request that you use these files for personal, non-commercial purposes.
+ *Refrain from automated querying* Do not send automated queries of any sort to Google's system: If you are conducting research on machine translation, optical character recognition or other areas where access to a large amount of text is helpful, please contact us. We encourage the use of public domain materials for these purposes and may be able to help.
+ *Maintain attribution* The Google "watermark" you see on each file is essential for informing people about this project and helping them find additional materials through Google Book Search. Please do not remove it.
+ *Keep it legal* Whatever your use, remember that you are responsible for ensuring that what you are doing is legal. Do not assume that just because we believe a book is in the public domain for users in the United States, that the work is also in the public domain for users in other countries. Whether a book is still in copyright varies from country to country, and we can't offer guidance on whether any specific use of any specific book is allowed. Please do not assume that a book's appearance in Google Book Search means it can be used in any manner anywhere in the world. Copyright infringement liability can be quite severe.

About Google Book Search

Google's mission is to organize the world's information and to make it universally accessible and useful. Google Book Search helps readers discover the world's books while helping authors and publishers reach new audiences. You can search through the full text of this book on the web at `http://books.google.com/`

Informazioni su questo libro

Si tratta della copia digitale di un libro che per generazioni è stato conservata negli scaffali di una biblioteca prima di essere digitalizzato da Google nell'ambito del progetto volto a rendere disponibili online i libri di tutto il mondo.

Ha sopravvissuto abbastanza per non essere più protetto dai diritti di copyright e diventare di pubblico dominio. Un libro di pubblico dominio è un libro che non è mai stato protetto dal copyright o i cui termini legali di copyright sono scaduti. La classificazione di un libro come di pubblico dominio può variare da paese a paese. I libri di pubblico dominio sono l'anello di congiunzione con il passato, rappresentano un patrimonio storico, culturale e di conoscenza spesso difficile da scoprire.

Commenti, note e altre annotazioni a margine presenti nel volume originale compariranno in questo file, come testimonianza del lungo viaggio percorso dal libro, dall'editore originale alla biblioteca, per giungere fino a te.

Linee guide per l'utilizzo

Google è orgoglioso di essere il partner delle biblioteche per digitalizzare i materiali di pubblico dominio e renderli universalmente disponibili. I libri di pubblico dominio appartengono al pubblico e noi ne siamo solamente i custodi. Tuttavia questo lavoro è oneroso, pertanto, per poter continuare ad offrire questo servizio abbiamo preso alcune iniziative per impedire l'utilizzo illecito da parte di soggetti commerciali, compresa l'imposizione di restrizioni sull'invio di query automatizzate.

Inoltre ti chiediamo di:

+ *Non fare un uso commerciale di questi file* Abbiamo concepito Google Ricerca Libri per l'uso da parte dei singoli utenti privati e ti chiediamo di utilizzare questi file per uso personale e non a fini commerciali.

+ *Non inviare query automatizzate* Non inviare a Google query automatizzate di alcun tipo. Se stai effettuando delle ricerche nel campo della traduzione automatica, del riconoscimento ottico dei caratteri (OCR) o in altri campi dove necessiti di utilizzare grandi quantità di testo, ti invitiamo a contattarci. Incoraggiamo l'uso dei materiali di pubblico dominio per questi scopi e potremmo esserti di aiuto.

+ *Conserva la filigrana* La "filigrana" (watermark) di Google che compare in ciascun file è essenziale per informare gli utenti su questo progetto e aiutarli a trovare materiali aggiuntivi tramite Google Ricerca Libri. Non rimuoverla.

+ *Fanne un uso legale* Indipendentemente dall'utilizzo che ne farai, ricordati che è tua responsabilità accertati di farne un uso legale. Non dare per scontato che, poiché un libro è di pubblico dominio per gli utenti degli Stati Uniti, sia di pubblico dominio anche per gli utenti di altri paesi. I criteri che stabiliscono se un libro è protetto da copyright variano da Paese a Paese e non possiamo offrire indicazioni se un determinato uso del libro è consentito. Non dare per scontato che poiché un libro compare in Google Ricerca Libri ciò significhi che può essere utilizzato in qualsiasi modo e in qualsiasi Paese del mondo. Le sanzioni per le violazioni del copyright possono essere molto severe.

Informazioni su Google Ricerca Libri

La missione di Google è organizzare le informazioni a livello mondiale e renderle universalmente accessibili e fruibili. Google Ricerca Libri aiuta i lettori a scoprire i libri di tutto il mondo e consente ad autori ed editori di raggiungere un pubblico più ampio. Puoi effettuare una ricerca sul Web nell'intero testo di questo libro da `http://books.google.com`

LO SPERIMENTALE

ARCHIVIO DI BIOLOGIA NORMALE E PATOLOGICA

LO SPERIMENTALE

ARCHIVIO DI BIOLOGIA NORMALE E PATOLOGICA

(ORGANO DELL'ACCADEMIA MEDICO-FISICA FIORENTINA)

Comitato di Direzione:

BANTI Prof. Guido
BUFALINI Prof. Giovanni — CHIARUGI Prof. Giulio
FANO Prof. Giulio — LUSTIG Prof. Alessandro
ROSTER Prof. Giorgio

Anno LX

FIRENZE
Società Tipografica Fiorentina
33 — Via San Gallo — 33

1906

Proprietà letteraria.

[Dalla Clinica Chirurgica generale
del R. Istituto di Studii Superiori pratici e di perfezionamento in Firenze
diretta dal Prof. Enrico Burci].

CONTRIBUTO ALLA CONOSCENZA DELLE CISTI CONGENITE DEL COLLO.

(cisti tiroidee e cisti branchiali)

(Con 2 tavole).

Dott. LUIGI LENZI e Dott. AUGUSTO PELLEGRINI
Aiuto Assistente

È noto come la regione cervicale sia la sede prediletta delle affezioni cistiche congenite in generale e la embriologia ci rende conto effettivamente della facilità con la quale queste cisti di svariata natura possono manifestarvisi fino dalla nascita, oppure in epoche più avanzate della vita e sopratutto verso la pubertà.

Sulla patogenesi di queste affezioni le quali, come abbiamo accennato, possono riconoscere una differente origine embrionale, regnò per lungo tempo un disaccordo completo. Ed ancora oggi, forse perchè troppo si volle sottilizzare e suddividere, persiste a loro riguardo una certa qual confusione, tantochè può dirsi che la classificazione delle cisti cervicali congenite così come è stata proposta dagli autori, che maggiormente e per i primi si occuparono di questo argomento e che, specie dopo i lavori di *Lannelongue* e di *Kirmisson,* venne ritenuta quasi come classica, non risponde sempre allo scopo, potendo abbastanza facilmente ingenerare confusioni ed indurre in errori.

Così nei trattati e nelle molteplici memorie esistenti nella letteratura, vengono descritti per arrestarci soltanto alle forme benigne, numerosi di questi casi sotto i nomi più diversi: (*cisti bran-*

chiali propriamente dette, cisti dermoidi, cisti mucose, sierose, linfatiche, cisti tiroidee e *ganglionari* (*Albarran*)), mentre una analisi appena accurata lascierebbe riconoscere che tutte queste svariate denominazioni trovano soltanto raramente riscontro in altrettante diverse modalità di questi tumori, i quali potrebbero invece assai più semplicemente venire riportati a pochi tipi fondamentali.

Noi ci siamo proposti in questo studio se non fosse dunque possibile stabilire per le diverse forme di cisti congenite del collo, una suddivisione, che, a differenza delle altre, molteplici e spesso artificiose generalmente ammesse, si fondasse soltanto sopra sicuri criteri embriologici ed anatomici, consentendoci di classificarle così in una maniera più logica, più semplice e chiara.

Le osservazioni da noi fatte su di un numero abbastanza notevole di queste affezioni cistiche congenite del collo operate nella Clinica chirurgica di Firenze, e che qui riferiamo possono permetterci, oltre che di portare all' argomento un contributo non indifferente di nuovi casi, di giungere ancora ad alcune considerazioni importanti, che dall' analisi loro assai chiaramente derivano.

* * *

Innanzi di esporre le nostre osservazioni, accenneremo soltanto a pochi dati storici principali, i quali varranno a meglio guidarci nelle considerazioni, che ci sembrano risultare da questo studio.

Roser fu il primo ad ammettere nel 1859 che certi tumori cistici, che talvolta si riscontravano al collo e dei quali non ci si spiegava l' origine, dovessero essere messi in rapporto con le trasformazioni che avvengono nello apparecchio branchiale dell' embrione. Egli comprese in questa categoria le cisti di struttura più svariata non solamente della regione cervicale vera e propria, ma ancora di altre sedi prossime (pavimento buccale, mediastino) ed in questa guisa vi incluse alcuni tumori che non possedevano con i precedenti alcuna relazione.

Altri vennero in seguito a confermare ed a chiarire sempre meglio le prime ipotesi del *Roser*, (*Heusingher*, *Mücke*, *Virchow*) e quest'ultimo giunse addirittura a stabilire il gruppo generico dei tu-

mori delle fessure branchiali, che gli permise di interpretare diverse neoplasie del collo delle quali era rimasta sempre controversa la patogenesi, tantochè si era tentato invano di ricercarne la probabile origine negli organi più differenti, e *Gurlt* aveva dovuto confessare che la loro etiologia trovavasi avvolta nella più completa oscurità.

Questa dottrina, in grazia alla quale un grandissimo numero di affezioni congenite cervicali venivano ad essere considerate come di natura branchiogena, ebbe una valida conferma allorchè *Wolkmann* sostenne nel 1882, che certi carcinomi che potevano presentarsi nel collo non erano altro che tumori sviluppatisi su « ateromi cervicali profondi » come egli diceva, i quali erano dovuti a germi epiteliali rimasti inclusi eccezionalmente nella profondità dei tessuti cervicali all' epoca della scomparsa delle tasche e dei solchi branchiali. Questi germi, talora anche dopo un lungo periodo di latenza, eccitati ad un certo momento da uno stimolo a noi completamente sconosciuto, avrebbero finito per rendersi manifesti dando luogo, a seconda dei casi, od a tumori generalmente cistici di natura benigna, oppure a neoformazioni di carattere maligno, quando non si fosse verificato il caso della metamorfosi maligna secondaria delle pareti di una di queste cisti preesistenti.

Come facilmente può comprendersi, ammessa una cosiffatta teoria patogenetica, tutte le più svariate affezioni cistiche congenite del collo (poichè è soltanto di queste che noi intendiamo occuparci) vennero senz' altro considerate come di origine branchiogena. Ma si volle andare anche più oltre, tanto che, analogamente a quanto era già stato fatto per le fistole congenite, si credette, ed anche qui a gran torto, di poter determinare ancora per questi tumori cistici, secondo la loro posizione, la fessura branchiale dalla quale sarebbero derivati.

Le cisti delle quali ci stiamo occupando furono indifferentemente osservate tanto nelle regioni laterali del collo, quanto lungo la linea mediana di esso, ed avremo ben presto occasione di far rilevare come nella grande maggioranza dei casi a questa divisione, diremo così topografica, corrispondano quasi costantemente anche differenze anatomiche ed eziologiche, tantochè può dirsi che una delle ragioni precipue, le quali in passato contribuirono a mantenere una grande confusione di idee sull' argomento, si fu

quella di non aver mai distinto abbastanza, dal punto di vista della patogenesi, le cisti mediane da quelle laterali.

L'essere stati praticati molto spesso degli esami anatomo-patologici incompleti, contribuì anche a far sì che la interpretazione di molte cisti dovesse essere erronea, tantochè, come talora si esagerò da quegli autori, i quali ammisero che tutti o quasi questi tumori cistici dovessero avere la stessa derivazione branchiale, si giunse all'eccesso opposto per parte di coloro, che vollero considerarli come di natura troppo diversa.

Le cisti d'origine branchiale nel senso stretto della parola costituiscono infatti una parte soltanto dei tumori, che appaiono in questa regione come congeniti, o che si sviluppano su di una base congenita.

Si riconobbe infatti che alcuni di essi avevano una derivazione ben differente, e che molte volte si trattava di veri e proprii linfangiomi cistici, oppure di certi speciali angiomi cavernosi o di altri tumori cistici, i quali nulla avevano a vedere con gli avanzi delle fessure branchiali. Ma pur volendo prescindere da altre affezioni cistiche di questa regione, le quali sono di natura flogistica, e vennero solo erroneamente considerate da qualche autore tra le congenite, esiste un numero assai importante di queste cisti che formano un gruppo a parte, dalle altre ben differenziato, ed hanno una origine tiroidea.

Diremo fin d'ora che queste cisti son quelle che si riscontrano precipuamente sulla linea mediana del collo, e potrebbero ripetersi per questi tumori le considerazioni medesime che già uno di noi [1] ebbe occasione di fare in un suo studio sulle fistole cervicongenite, dal quale appariva la differenza essenziale che corre tra le fistole mediane e quelle delle regioni laterali. Mentre dallo studio clinico ed anatomo-patologico di queste ultime risultava che la origine loro era costantemente branchiale, era stato possibile di confermare che le mediane avevano una genesi ben differente e cioè che si erano formate a spese del tratto tireo-linguale anormalmente persistito.

---

[1] LENZI, *Contributo allo studio delle fistole cervicali congenite.* (La Clinica Chirurgica, N. 1, 2, 1905).

Ora, poichè accade ben di sovente che queste forme di fistole congenite del collo anzichè apparire come primitive, si stabiliscano in seguito alla apertura sia spontanea, sia chirurgica di cisti preesistenti, ci sembra assai logico che le stesse conclusioni che valgono per le fistole possano essere applicate a queste affezioni cistiche, gran parte delle quali così resulteranno chiaramente come di origine tiroidea.

Guidati dalle considerazioni suesposte ed incoraggiati dallo studio di un primo caso clinicamente tipico di queste cisti, che all' esame istologico, dopo un periodo iniziale di inutili ricerche venne alla fine, quasi insperatamente, a confermarci in modo assoluto in tale ipotesi, riprendemmo lo studio di tutte le affezioni congeneri ultimamente capitate nella nostra Clinica e che erano state talora diagnosticate in differente maniera, per vedere se non fosse possibile di aggiungere nuovi e più sicuri argomenti a questa teoria e facilitare la diagnosi clinica di questi tumori.

Esporremo senz' altro le osservazioni praticate, alle quali seguiranno le considerazioni, che ci sembra possano venire suggerite dallo studio dei nostri casi.

Osservazioni.

Vennero sottoposti ad un esame clinico ed anatomo-patologico complessivamente N. 14 casi di cisti cervicali congenite, 8 delle quali avevano una sede mediana e 6 appartenevano alle regioni laterali.

Diremo senz' altro che le pareti di questi tumori vennero sempre esaminate nei punti più svariati, che le fissazioni vennero fatte generalmente in alcool ed in liquido di *Zenker*, ma che di sovente alcuni tratti delle cisti furono posti in liquido di *Flemming* ed in sublimato, includendo i pezzi talora in celloidina, più spesso in paraffina, sezionandoli non di rado in serie.

I preparati vennero generalmente allestiti con i metodi più comuni facendo anche uso, quando lo si ritenne conveniente, delle colorazioni speciali, che volta per volta apparivano richieste dal caso particolare.

Cisti mediane.

Osservazione I. — Materassi Nello, di mesi 11, di Firenze, accolto in Clinica il 14 maggio 1902. Niente di notevole in via ereditaria. Nato a termine di parto naturale. È stato allattato fino al 10° mese. È stato sempre sano.

Quando esso aveva 17 giorni, la balia si accorse che presentava una tumefazione della grossezza di una nocciuola nella regione sopraioidea mediana. Tale tumefazione andò gradatamente aumentando, mantenendosi sempre ricoperta da pelle normale. Il bambino non ha mai avuto disturbi nella respirazione e nella deglutizione. La madre afferma che mentre la tumefazione presentava fino ad un mese innanzi del nostro esame una certa mobilità, essa si è fatta ora più fissa. Non sono state fatte cure d'alcuna specie.

Esame clinico: Bambino di costituzione normale. Niente di notevole allo esame del torace, dell'addome e degli arti inferiori. Negli arti superiori leggiero ingrossamento delle epifisi distali degli avambracci.

In corrispondenza della regione soprajoidea mediana esiste una tumefazione ovoidale, della grossezza di poco meno che un uovo di piccione, col massimo diametro diretto in senso orizzontale e coperta da pelle normale. Alla ispezione non si notano movimenti di espansione nel tumore, nè questo si modifica sotto gli sforzi del pianto, o nei movimenti di deglutizione. Alla palpazione si sente che la pelle è libera al di sopra del tumore e che questo gode di una certa mobilità in senso laterale ed anche, ma in minor grado, in quello verticale; la consistenza è dura elastica, il tumore non è riducibile, nè presenta pulsazioni od espansioni ritmiche speciali. Viene fatta la diagnosi clinica generica di cisti congenita della regione soprajoidea mediana.

Operazione. — Incisione delle parti molli in senso trasversale, tre centimetri circa al di sotto del bordo inferiore della mandibola. Incise le fibre del milo-joideo si giunge sulla parete della ciste, che presenta pochissime aderenze e nella sua massima estensione si enuclea abbastanza facilmente. Essa ha nello insieme la forma di una castagna. La sua parte inferiore ha rapporti di contiguità piuttosto intimi con l'joide, e di qui si diparte un prolungamento infundibuliforme, che passando al davanti di quest'osso può essere seguito in basso lungo la faccia anteriore della cartilagine tiroide fino verso l'istmo.

In questa sua ultima porzione il prolungamento si presenta solido, come un picciuolo fibroso, mentrechè in alto apparisce pervio ed in comunicazione colla cavità della cisti. Per isolare e seguire questo prolungamento del tumore fu necessario di aggiungere alla prima una seconda incisione verticale, lungo la linea mediana del collo, tanto da aversi così un taglio a T. Emostasi, sutura muscolare e della pelle. Piccolo drenaggio all' angolo inferiore della ferita.

Il giorno seguente all' operazione compare temperatura elevata e si manifestano tutti i segni fisici di una polmonite bilaterale. Compaiono in seguito convulsioni, albuminuria ed in quinta giornata si ha l' esito letale. Alla necroscopia si rilevano i fatti propri della polmonite e della nefrite. Niente di notevole nel campo operatorio. La ferita è quasi cicatrizzata. L' apparato tiroideo era normale.

FIGURA 1.

Esame anatomo-patologico della cisti. — Il volume e la forma del tumore erano quali appariscono dalla figura qui riportata. La parete della cisti era quasi in ogni parte assai sottile. Essa presentava un' unica cavità incompletamente divisa da sottili sepimenti comunicante col prolungamento inferiore già descritto, il quale appariva solido e come fibroso soltanto nella sua porzione più distale, che giungeva quasi a contatto dell' istmo tiroideo.

Il contenuto della cisti era un liquido biancastro, un poco viscoso.

Alcuni frammenti della parete, nei punti dove essa era sottilissima, trattati con la impregnazione al nitrato d' argento dimostrarono che in

seguito alla riduzione di questo sale veniva ad esser posto in evidenza un epitelio schiacciato, regolare, che visto così in superficie dava l'aspetto quasi di una sierosa. Le sezioni della cisti, prese in differenti parti, la dimostravano costituita da una esile parete connettivale, rivestita interamente da uno strato sottile di cellule epiteliali schiacciate, solo in alcuni punti un poco più alte, quasi cubiche. La parete connettiva in alcune zone era un poco più spessa. Negli strati più superficiali le fibre connettivali erano disposte più lassamente ed in mezzo ad esse si notavano in discreto numero le sezioni di vasi sanguigni.

Le sezioni trasversali del prolungamento infundibuliforme non diedero a divedere fatti differenti: Lo spessore delle pareti connettivali era un poco maggiore, più cospicui i vasi che in esse decorrevano; l'epitelio ad un solo strato, regolarmente cubico, limitava un piccolo lume centrale che andava restringendosi verso la sua parte terminale, fino ad assumere l'aspetto d'una semplice fessura dove il picciuolo si faceva più solido e compatto.

Nulla di caratteristico quindi in questo esame, che autorizzasse a fare una diagnosi un poco più precisa circa la vera genesi di questo tumore.

Sapendo come queste affezioni vengano talvolta poste in relazione con lo sviluppo dell'apparato tiroideo, ed avendo potuto osservare i suoi rapporti speciali di sede e la connessione che esso aveva con l'istmo, si sarebbe dovuto pensare a questa probabilità. Ma una prova diretta della giustezza di tale ipotesi non l'avevamo, ed anzi in questo caso mancava perfino il reperto di quell'epitelio cilindrico vibratile, che quasi costantemente dagli autori venne riscontrato in queste cisti, e che, secondo loro, costituirebbe il carattere più importante per ammetterne la provenienza dal *presunto canale tireo-linguale.*

Concentrando però l'attenzione su quest'ultima parte del prolungamento della cisti, dove esso appariva come un cordoncino compatto, ed eseguendo tutta una serie completa di sezioni, fu possibile riconoscere un fatto importante. Là dove le pareti connettivali del prolungamento erano più spesse ed il lume centrale era quasi scomparso e non ne rimaneva altra traccia che una semplice fessura, si vedevano in alcune poche sezioni degli aggruppamenti di tre o quat-

tro vescicole assai piccole, ma perfettamente riconoscibili, rivestite da un epitelio cubico caratteristico, alcune delle quali contenevano delle tracce ben evidenti di colloide.

Questi aggruppamenti vescicolari erano situati in prossimità della fessura centrale del picciuolo, in mezzo al denso connettivo parietale e potevano essere seguiti solo per poche sezioni. Essi quindi sparivano, e nella porzione terminale del prolungamento non si aveva altro che l' apparenza di un cordoncino fibroso, accompagnato da vasi di calibro discreto.

Dopo questo reperto, che senza ricerche fatte su numerose sezioni seriate sarebbe certamente sfuggito, veniva ad apparire molto chiara la diagnosi ed il tumore andava considerato come di origine tiroidea.

Osservazione II. — Focardi Amilcare, di anni 18, di Incisa (Val d' Arno), studente, accolto in Clinica il 30 aprile 1895. Nell' anamnesi ed in via ereditaria nulla di interessante. Da soli due anni ha notato l' insorgere e l' accrescersi lento, ma progressivo di una tumefazione che ha raggiunto il volume di una noce ed è situata nella regione anteriore e superiore del collo. Sebbene non gli arrechi molestia alcuna, chiede d' essere liberato da questa affezione.

Esame clinico. — Giovane di costituzione robusta, regolarmente conformato. Nella regione tiro-joidea mediana, esiste una tumefazione che si estrinseca maggiormente verso destra, invadendo un poco la regione sopraioidea laterale. Ha il volume d' una noce e direzione un po' obliqua dall' alto al basso e dall' esterno all' interno. Ha contorni sfumati ed è coperta da pelle sana. Non è affatto pendula. Colla palpazione si sente che è poco mobile in senso laterale, non riducibile, indolente, presenta una notevole tensione ed è fluttuante. Segue i movimenti d' escursione dell' apparecchio laringeo. La cartilagine tiroide, libera nella metà sinistra, è invece ricoperta dal tumore nella sua parte anteriore e nella metà destra. In questo punto la tumefazione è alquanto aderente alla cartilagine e si spinge verso l'alto contraendo qualche connessione anche con l'joide. Lo spazio crico-tiroideo è perfettamente libero.

In corrispondenza della sede normale della tiroide non si apprezza nulla di particolare ed i lobi tiroidei si palpano in modo un poco indeciso.

Diagnosi. — Cisti congenita della regione tiroidea, mediana, di origine probabile tiroidea.

Operazione. — Incisione un poco lateralizzata verso destra, simile a quella che si pratica per l' allacciatura dell' arteria linguale, ma alquanto più bassa. La ciste giace al di sotto dei muscoli della regione ed ha rapporti molto più intimi di quello che non sembrava, con la laringe, spingendosi assai profondamente. Nelle manovre che si fanno per isolarla, la parete si lacera in un punto e si ha fuoriescita di un liquido scuro, scorrevole. Con un po' di pazienza potè essere estirpato ogni avanzo della parete, e la ferita, zaffata con gazza iodoformica venne suturata in secondo tempo.

Esito. — Guarigione stabile.

Esame anatomo-patologico. — La ciste ha una parete connettivale molto cospicua, che circoscrive una cavità di forma irregolare ed anfrattuosa con numerosi diverticoli. Lo spessore della parete connettivale varia a seconda dei diversi punti. In alcuni essa è costituita da fasci di connettivo più lassi alla periferia, più addensati negli strati più interni con vasi numerosi, e quindi si ha la cavità della ciste rivestita da un epitelio cilindrico composto. In altri punti invece, la costituzione è assai più complessa ed interessante. Lo spessore della parete è molto maggiore, e qui si presentano all' osservazione estese zone occupate da numerose vescicole epiteliali di volume differente, ma in gran parte ampie e ripiene di un contenuto abbondante, caratteristico; vescicole insomma che a prima vista dobbiamo considerare di natura tiroidea, distese da abbondante secrezione colloide.

La massima parte di queste vescicole sono ampie, ed i setti che le separano sono molto esili. In alcuni punti invece il connettivo intervescicolare si presenta ispessito, sclerosato, con vasi a pareti cospicue. Altrove le vescicole sono più piccole, non contengono colloide, e qua e là esistono piccoli accumuli epiteliali, intervescicolari, senza traccia di cavità. Questi accumuli di vescicole tiroidee in alcuni punti giacciono nello spessore della parete connettivale della cisti, in altri si spingono fin proprio sotto lo strato epiteliale che riveste la cavità cistica. Questa, come ho accennato, ha forma anfrattuosa e l'epitelio di rivestimento è in moltissimi punti caduto. Esso è ancora discretamente conservato nel fondo di alcuni dei diverticoli della cavità e qui si vede, a forte ingrandimento, nelle sezioni dei frammenti fissati nel liquido del *Flemming*, che questo epitelio è costituito da varî strati cellulari. Uno basale di cellule voluminose, tondeggianti, con grossi nuclei ricchi di cromatina, ed altre cellule quindi più allungate, di cui le più superficiali formano uno strato regolare, e presentano nuclei allungati ovalari ed alla superficie libera ciglia vibratili ancora benissimo visi-

bili. Nel protoplasma di molte di queste cellule esistono numerosi granuli tondeggianti, come sferule, o gocciole grassose, di vario volume.

I preparati fatti col metodo *Galeotti* dai punti della parete ove abbondava il tessuto tiroideo, dimostrarono che nell'epitelio di molte vescicole si coloravano granuli numerosi basofili, indice di attiva funzionalità secretoria, dimostrata del resto, dalla stessa quantità della sostanza colloide.

Il reperto microscopico così caratteristico anche questa volta, non lasciava alcun dubbio sulla natura tiroidea del tumore descritto, e torneremo soltanto più tardi sulle considerazioni speciali che da questo caso possono venir suggerite.

Osservazione III. — Giachetti Ersilia, di anni 10, di Sesto Fiorentino, colona. Nulla in via ereditaria che possa interessare. È stata sempre bene. Neppure i suoi genitori sanno precisare la data della comparsa dell'affezione per la quale la paziente è stata condotta in Clinica il 1° dicembre 1901.

Esame clinico. — Bambina di costituzione normale e di aspetto sano. Nella parte mediana della regione tiro-joidea esiste una tumefazione del volume di una nocciola, ricoperta da pelle di apparenza normale. Alla palpazione si presenta liscia, uniforme, non aderente alla cute e mobile sulle parti profonde, specialmente in senso laterale. Non è dolente, non riducibile. Segue i movimenti di ascensione e di abbassamento dell'apparecchio laringo-joideo e non provoca alcuna molestia durante la deglutizione. Alla palpazione sembra che la tiroide sia in condizioni normali.

Diagnosi clinica. — Ciste dello spazio tiro-joideo, probabilmente d'origine tiroidea.

Operazione, 1° dicembre 1897. — Incisa la pelle lungo la linea alba del collo per una estensione di 6 centimetri, si divaricano i muscoli tiro-joidei e sterno-tiroidei e si cade sulla parete della ciste.

Dissecando accuratamente la capsula, la ciste viene asportata con discreta facilità *in toto.* Essa era situata subito al di sotto dell'osso joide e scendeva fino un poco al davanti del bordo superiore della cartilagine tiroide. Sutura dei muscoli e della pelle.

Decorso. — Riunione *per primam.* Guarigione persistente.

Esame anatomo-patologico. — La cisti, tondeggiante, è costituita da un'unica cavità e contiene il solito liquido denso, viscoso, verda-

stro. Istologicamente le sue pareti, piuttosto spesse, mostrano qua e là, superficialmente, alcuni fascetti sparsi di fibre muscolari.

Il connettivo nelle zone più esterne consta di fibre adulte, addensate, con vasi sanguigni numerosi e di calibro svariato, mentrechè negli strati più centrali i fasci sono più lassi e tra di essi esistono vaste aree occupate da aggruppamenti più o meno cospicui di follicoli, di grandezza differente, ripieni generalmente di una sostanza, che ha tutto l'aspetto ed i caratteri microchimici della colloide. In alcuni punti le pareti di più follicoli trovansi quasi a contatto, altrove il connettivo interposto è in quantità cospicua, e tra i follicoli si vedono accumuli cellulari dai caratteri dell'epitelio tiroideo embrionale, con accenno talora alla formazione di piccole cavità in mezzo ad essi. Altrove è l'epitelio stesso dei follicoli che è proliferato e ne riempie in parte il lume, oppure talora ne sconfina.

In alcune zone quasi sempre limitrofe a questi aggruppamenti vescicolari, notansi le sezioni di una quantità di vasi sanguigni addirittura notevoli così per la loro abbondanza numerica, come per la irregolarità della forma e lo spessore delle loro pareti. Alcuni, vuoti di sangue hanno tutto il carattere di arterie, altri turgidi, di grosse vene, altri pure ripieni di sangue, con pareti sottili, a contorni irregolari, di grandezza svariata sembrano vasi neoformati. Tali accumuli di vasi, come potremo descrivere anche a proposito di qualche altro caso consimile, non hanno una disposizione regolare su tutto il contorno della parete cistica, ma si riscontrano solo in determinate zone, ed il più spesso verso il confine degli aggruppamenti di follicoli dianzi descritti, i quali hanno tutti i caratteri della tiroide.

Di mano in mano che ci si avvicina verso la cavità della ciste, i fasci di connettivo più delicato, ricco di nuclei, vanno disponendosi sempre più regolarmente tanto da apparire ben distinta la differenza tra questa zona centrale e quella più esterna della parete, dove in mezzo ad un connettivo più adulto, trovansi gli aggruppamenti di vescicole tiroidee e di vasi sanguigni sopra descritti. Il limite tra queste due zone connettivali è reso ancora più appariscente da una linea assai regolare e sottile di cellule d'infiltrazione.

L'epitelio che riveste la cavità della ciste consta di molti ordini di cellule, che negli strati più superficiali appaiono alquanto alterate. Negli strati basali esse formano una linea regolare di cellule cubiche, voluminose, ed in quelli soprastanti costituiscono dei rilievi papillari irregolari. Esse hanno forma cilindrica, ma verso la superficie libera i loro contorni non sono distinti, trovandosi talora come fuse tra loro

in ammassi degenerati e male colorabili di protoplasma, in mezzo al quale scorgonsi immersi e sempre bene tingibili i nuclei. (fig. 2, tav. I).

Osservazione IV. — Mancini Ester, di anni 25, da Cortona, entra in Clinica il 22 gennaio 1898. Nulla dal lato del gentilizio. È stata abitualmente sana.

All'età di dieci anni si accorse di un noduletto grosso come un nocciolo di ciliegia situato nella regione sottojoidea mediana, che da un paio di mesi è cresciuto acquistando nel frattempo una certa aderenza con la pelle. È stato curato ultimamente con applicazioni di tintura di jodio. La tumefazione che prima era indolente si è fatta in quest' ultimo mese assai sensibile e dà disturbo nell' atto del deglutire.

Esame clinico. — L'ammalata non presenta di notevole altro che una intumescenza situata esattamente nella parte mediana dello spazio tiro-joideo, che ha il volume di una ciliegia, consistenza dura elastica, è pochissimo mobile sulle parti profonde, ma si eleva e si abbassa nei movimenti di deglutizione. Essa duole un poco alla palpazione e la pelle che la ricopre è un poco arrossata e aderente.

La tiroide ha i rapporti ed il volume normale. Clinicamente era stata fatta diagnosi di igroma della borsa di *Boyer* con infiammazione.

Operazione. — Cloronarcosi. L' estirpazione eseguita il 27 gennaio 1898, attraverso un' incisione fatta in senso trasversale lungo l' asse maggiore del tumore nella regione sottojoidea mediana, riesce assai facile perchè la parete della ciste non è tenuta fissa da salde aderenze. La tumefazione si estrinseca al di sotto dei muscoli tiro-joidei e sterno tiroidei. Riunione della ferita con sola sutura della cute, drenaggio. Guarigione *per primam* e persistente.

Esame anatomo-patologico. — La cavità della ciste è unica. Non molto ampia, ripiena di liquido verdastro, filante. La parete come negli altri casi descritti, è costituita da connettivo denso, sclerotico, di altezza non uniforme, presentandosi in certe zone sottile ed in altre molto ispessita. Internamente è rivestita da un epitelio che in alcuni punti è ad un solo strato e piuttosto appiattito, mentrechè in altri invece è cilindrico composto. Nell' interno della cavità trovasi un gran numero di cellule epiteliali cadute, in gran parte degenerate, quali come rigonfie e mal colorabili, quali disfatte in un informe detrito. In alcuni tratti delle pareti della ciste, in corrispondenza più che altro dei punti ove l' epitelio è a più strati e cilindrico, trovansi grandi ammassi di vescicole tiroidee, di diversa ampiezza, in gran parte distese da sostanza

colloide. Esse presentano cellule talora appiattite, altre volte cubiche, e spesso di queste due differenti forme associate nello stesso follicolo. Quasi in ogni punto della parete, esistono vasi sanguigni abbondanti, che però in cette zone appariscono così numerosi, ravvicinati ed ectasici, da conferire alla parete stessa quasi un aspetto angiomatoso. Vi sono dei punti nei quali dalle zone ricche di follicoli tiroidei, si passa direttamente in altre contigue che sono così ricche di vasi. Nei preparati coloriti coll' orceina spicca la differenza notevole che hanno i contorni delle vescicole tiroidee, segnati dalle esilissime fibrille elastiche del connettivo intervescicolare, con quelli invece dei vasi sanguigni che risaltano per le eleganti reti elastiche delle loro pareti (fig. 2, tav. I).

La diagnosi clinica in questo caso era stata errata e soltanto l'esame istologico, da noi praticato varii anni appresso nel riprendere in esame queste speciali affezioni cistiche, ci rivelò la vera natura del tumore.

In questo caso si aveva in più di particolare l' associazione di uno stato quasi angiomatoso alla presenza dei follicoli tiroidei, fatto del resto, che non deve sorprenderci se si consideri con quanta facilità l' elemento vascolare suole assumere uno sviluppo notevole nelle ghiandole tiroidee, specie in condizioni patologiche. Riflettendo poi come una delle più frequenti tra le affezioni congenite sia rappresentata dai tumori angiomatosi, nulla vi è di strano ad ammettere che una struttura quale abbiamo ora descritta possa riscontrarsi in questi casi speciali.

Osservazione V. — Focardi Ulisse, di Angiolo, di anni 24, di Firenze, operaio, ammesso in Clinica il 30 maggio 1903. Appartiene a famiglia sana. Ha goduto sempre buona salute. Da circa due mesi si è avveduto di una piccola intumescenza nella regione sottojoidea mediana, intumescenza che dal primitivo volume d' una nocciuola giunse rapidamente a quello d'una noce. Mentre essa sull'inizio era piuttosto dura e mobile sotto la pressione delle dita, si era andata facendo ultimamente piuttosto molle e dolente. Durante la deglutizione il paziente provava disturbi, tanto che per compiere questo atto senza dolore, egli sentiva talvolta il bisogno istintivo di spostare un poco di lato il tumore.

Esame clinico. — Giovane di costituzione scheletrica regolare. Non presenta stigmate degenerative. I varii apparati sono normali.

Nella regione sottojoidea mediana esiste una tumefazione del vo-

lume d'una noce, situata proprio al *davanti della cartilagine tiroide.* Essa non ha limiti ben netti, ha un diametro massimo di circa 3 centimetri e sembra come abbracciare la laringe. Colla palpazione si sente che è ben limitata, ed ha forma ovoidale, è molle, fluttuante, non aderente alla cute ma discretamente fissa profondamente, sebbene suscettibile di essere un poco spostata in senso laterale e verticale. Colla pressione si determina un leggiero senso di dolore; non si ha nessun disturbo nella fonazione o nella respirazione; segue i movimenti di ascensione e d'abbassamento della laringe ed in questi movimenti essa provoca a volte un po' di dolore.

Vien fatta diagnosi di ciste prelaringea, d'origine probabilmente tiroidea.

Operazione. — Il 1° giugno 1903 sotto la cloronarcosi, incisione verticale di 4 cm. nella linea mediana del collo, che si parte dal bordo inferiore dell'joide. La cisti è ricoperta dai muscoli della regione ai quali aderisce e nella sua faccia posteriore è collegata piuttosto intimamente colla cartilagine tiroide. Però può venire estirpata senza che sia necessario di aprirla. Sutura senza drenaggio. Cicatrizzazione *per primam* in 6ª giornata. Guarigione persistente.

Esame anatomo-patologico. — La parete fibrosa della ciste presenta qua e là degli ispessimenti in corrispondenza dei quali essa ha un colorito rossastro e talora giallastro. Aperta, dà esito a liquido che ha l'aspetto quasi d'una emulsione oleosa.

La ciste presenta una cavità a forma molto irregolare e frastagliata, con sepimenti e tramezzi incompleti e di spessore differente. Alcuni di questi costituiscono quasi dei veri prolungamenti papillari ramificati, in corrispondenza dei quali il rivestimento epiteliale prende un aspetto diverso.

Qui infatti gli strati cellulari sono aumentati di numero e costituiscono dei rilievi molto eleganti che sporgono nella cavità della ciste. Mentre gli strati basali di questo epitelio hanno una disposizione ordinata e regolare, le cellule poste verso la superficie libera formano come dei piccoli ciuffi di epitelio, con cellule allungate, munite di ciglia vibratili. Quelle che abbiamo chiamate papille, sarebbero forse meglio denominate coll'appellativo di villi, tanto ce ne richiamano alla mente l'aspetto: Il connettivo infatti che ne forma il sostegno è costituito da fibre molto lasse e delicate, con vasi sottili e spazi linfatici nel centro, e quindi si ha il rivestimento d'epitelio cilindrico. (Vedi fig. 1, tav. II).

La parete della ciste ha uno spessore diverso a seconda dei vari

punti, corrispondentemente a quanto si osservava già all' esame macroscopico. In alcune regioni essa consta di fasci di connettivo molto addensati, irregolarmente disposti, nei quali la struttura fibrillare è poco manifesta, i nuclei sono scarsi e sembra quasi che il tessuto sia come sclerotico, altrove i fasci connettivali sono meno alterati, il connettivo ha l'aspetto normale e vi troviamo, a differenza che nel primo, vasi abbondanti, di forma varia, in grande parte venosi, distesi da sangue, con pareti sottili, vasi che danno nell'occhio a causa del loro numero veramente anormale: fatto che risalta tanto di più in quanto è solo in certe zone speciali che questa disposizione si verifica: nel connettivo della parete si vedono anche numerosi spazi linfatici, di forma irregolare.

Il rivestimento epiteliale varia a seconda delle parti diverse della cavità. In alcuni tratti questa ne è sprovvista perchè esso è caduto, in altri è cubico ad un solo strato, altrove è cilindrico composto e manifestamente vibratile.

La parete connettivale presenta presso a poco la struttura già descritta negli altri casi e nel suo spessore si osservano degli ammassi compatti di cellule epiteliali disposti a mo' di cordoni allungati, ed accanto a questi, aggruppamenti più o meno numerosi di vescicole che hanno tutti i caratteri di quelle tiroidee. Esse appariscono qui quasi tutte più o meno alterate. Alcune sembrano atrofiche, come se fossero strozzate, compresse dal connettivo denso ed iperplasico che separa vescicola da vescicola. Altre appaiono invece dilatate, distese da una sostanza talora come granulosa e mal colorabile, tal'altra più densa, che ha fortemente assunto le tinzioni e che qua e là apparisce come retratta e distaccata dalla superficie epiteliale che riveste le vescicole. In alcune l'epitelio appare in proliferazione. Le sezioni di pezzi fissati in *Flemming*, ed allestite con metodi di colorazione adattati (saffranina, metodo *Galeotti*) mostrano che l'epitelio vescicolare è talora regolarmente cubico, con nuclei ricchi di cromatina, ovoidali, regolarmente disposti verso la base delle cellule e citoplasma fornito di granuli. Altrove le cellule sono appiattite ed il nucleo sporge quasi verso la cavità del follicolo. Talora più follicoli ripieni d'epitelio proliferato sono ravvicinati tra loro; altre volte invece, più follicoli ectasici sembrano aver tra loro confluito in seguito alla lacerazione dei sepimenti che li dividevano l'uno dall'altro. E così si osserva in piccolo la produzione di cavità cistiche non molto voluminose nelle quali sporgono dei setti incompleti, rivestiti da epitelio, che non rappresentano altro che gli avanzi delle pareti di follicoli contigui che si sono lacerate.

Questo aspetto speciale che qui si vede in proporzioni minuscole, risponde con rassomiglianza assai suggestiva alla forma generale già descritta della cavità principale della cisti: I contorni frastagliati di questa, quei tramezzi incompleti che in essa sporgono a mo' di papille o di villi, altro non devono significare infatti che i resultati lontani di alterazioni anatomiche avvenute su più vasta scala ma, in fondo, simili a quelle che in fasi più iniziali abbiamo potuto sorprendere nelle vescicole ultimamente descritte.

Non ci sembra di dovere aggiungere parole per dimostrare come il tumore cistico dovesse anche in questo caso riconoscere la sua derivazione assoluta, da germi di natura tiroidea.

Osservazione VI. — Bichi Anna, di anni 20, nubile, di Fiesole, attendente a casa, entra in Clinica il 24 luglio 1903. Nulla in via ereditaria. Nessuno della famiglia ha avuto gozzo, nè la paziente ha mai dimorato in luoghi ove questa affezione sia endemica.

Da circa un mese la paziente ha notato nella regione mediana del collo, in corrispondenza del margine inferiore della cartilagine tiroide, una tumefazione della grossezza d'una nocciuola che si mantenne indolente, ma andò rapidamente aumentando di volume, tanto che la ragazza chiede d'essere operata per togliere la deformità.

Esame clinico. — Le condizioni generali della malata sono ottime. Al collo, in corrispondenza del bordo superiore della cartilagine tiroide tra questa e l'osso ioide esiste una tumefazione della grossezza d'un uovo di piccione, coperta da pelle sana. Solamente la rete venosa appare alquanto più sviluppata del normale. Alla palpazione la pelle non risulta aderente al tumore, che è indolente, abbastanza mobile, elastico-fluttuante e si sposta con la laringe nei movimenti di deglutizione. Il tumore non è riducibile, non subisce espansioni sotto gli sforzi, nè con la tosse. Nessun disturbo funzionale.

Dall'insieme dei segni clinici e della storia si conclude per una cisti sviluppata probabilmente da avanzi del tratto tireo-linguale.

Operazione. — Il 29 luglio 1903, cloronarcosi, incisione trasversale mediana immediatamente al di sopra del bordo della cartilagine tiroide. La dissezione del tumore riesce abbastanza facile benchè esso abbia delle aderenze assai estese a livello del bordo inferiore e della faccia posteriore dell'ioide, dietro il quale la cisti si insinua con un prolungamento che può essere completamente asportato. Satura completa senza drenaggio. Guarigione *per primam.* Nessuna recidiva.

Esame anatomo-patologico. — Il contenuto della cisti è mucoso, trasparente. La parete, modicamente inspessita, circoscrive una cavità unica ma irregolare, frastagliata, con diverticoli numerosi. L'epitelio nei punti ove è bene conservato apparisce di uniforme altezza, costituito da più strati di cellule cilindriche manifestamente vibratili, e non presenta rialzi papillari.

Nella parte più esterna della parete notansi fasci di connettivo non molto addensati, intramezzati da lobuletti adiposi. Viene quindi una zona occupata da gruppi di vescicole evidentemente tiroidee di varia grandezza, generalmente distese da una sostanza che non ha in tutte la medesima apparenza, ma che deve essere certamente colloide. In alcuni tratti vedonsi estese zone irregolarmente distribuite, formate da cumuli di cellule epiteliali voluminose, ricche di protoplasma con nuclei grandi e rotondi che ricordano la ormai più volte osservata disposizione a cordoni descritta da *Biondi* nella tiroide embrionale. In mezzo a questi accumuli compatti non si vedono accenni alla formazione fii cavità follicolari. Il connettivo che limita la ciste dal lato interno e sul quale riposa l'epitelio, è formato da fibre più regolarmente ordinate e disposte in uno strato compatto. Si hanno nelle pareti molti vasi sanguigni, ma essi non presentano quella disposizione angiomatosa che fu in altri casi descritta. (Vedi osserv. III, IV, V).

Il reperto neppure qui si discosta da quello delle osservazioni precedenti.

Interessante è il caso che segue per le ostinate recidive che in esso si presentarono non ostante gli interventi chirurgici più radicali messi in opera.

Osservazione VII. — Razzetti Alberto, di anni 13, da Firenze, studente, entra in Clinica il 4 luglio 1905. Il malato ebbe da piccolo manifestazioni tubercolari: adeniti inguinali suppurate, osteo-periostiti costali, ecc. Non ha avuto poi altre malattie degne di nota.

I genitori, i fratelli, le sorelle sono sani. Non presentano malformazioni somatiche nè affezioni simili a quella del paziente.

Quando il ragazzo aveva tre anni, i genitori si accorsero che nella regione mediana del collo, tre o quattro centimetri al di sopra del bordo superiore dello sterno, esisteva una piccola tumefazione, sulla quale, dopo pochi giorni la pelle si fece aderente. La tumefazione fu incisa dal medico. Dalla apertura fuoriescirono poche goccie di liquido biancastro, ma la secrezione in seguito più non cessò. Dopo qualche

mese il bambino venne sottoposto ad una vera e propria operazione chirurgica per togliere questo inconveniente e per quattro anni stette bene. Quindi ricomparve nel solito punto una tumefazione che si riapriva ad intervalli talora lunghi, anche di mesi, per secernere il solito liquido scarso, chiaro, filante.

Nell'estate decorsa si chiuse l'apertura che risiedeva nel mezzo dell'antica cicatrice operatoria e si aperse un nuovo tramite un poco più in alto. Da allora le condizioni sono restate presso a poco identiche succedendosi alternative di apertura e di chiusura dell'orifizio, con relativa ricomparsa o cessazione della secrezione, senza che però il ragazzo avesse mai a risentire nessun disturbo da questa affezione, se se ne eccettua la molestia del secreto e la deformità.

Esame clinico. — Ragazzo piuttosto gracile. Non presenta malformazioni somatiche. Non si apprezzano alterazioni a carico degli apparati del circolo e del respiro.

Lungo la linea mediana del collo notasi una cicatrice operatoria di 5 cm. che dipartendosi dalla forchetta sternale si dirige in alto verso l'joide. La cicatrice non è molto regolare, è alquanto cheloidea, e parrebbe che la ferita fosse guarita per seconda intenzione.

Al limite superiore della cicatrice si trova una tumefazione, grossa come una nocciuola, ricoperta da pelle arrossata ed assai assottigliata. In questa tumefazione non si vede all'atto dell'esame alcun orifizio fistoloso.

Colla palpazione si sente che il tumore è fluttuante e che verso l'alto si prolunga come in un cordoncino duro, che si mantiene mediano e si perde nello spazio tiro-joideo. Nella deglutizione questo cordoncino e la cisti vengono stirati verso l'alto.

Operazione, 7 luglio 1905. — Sotto la cloronarcosi, si isola la cisti tra due incisioni di circa 5 cm. e si comincia una dissezione accurata che permette di liberare abbastanza facilmente insieme alla vecchia cicatrice il tumore che si prolunga in alto sotto forma di un cordoncino, che può seguirsi al davanti della cartilagine tiroide e quindi nello spazio tiro-joideo, dove si assottiglia e si termina insinuandosi dietro il corpo dell'joide.

Per quanto sembri d'essere stati completi nell'asportazione, pure si cauterizza col *Paquelin* la parte posteriore dell'joide dove il tumore si inseriva, e la ferita vien suturata lasciando un piccolo drenaggio all'angolo inferiore dell'incisione.

Cicatrizzazione completa all'ottavo giorno. Il paziente lascia la Clinica guarito.

Esame anatomo-patologico. — Il tumoretto cistico, compreso il prolungamento, misura nello insieme 3 centimetri di lunghezza. Presentava come un piccolo strozzamento in corrispondenza del punto in cui aderiva all'joide e ad una sezione macroscopica non presentava traccia di lume nel picciuolo. La parte dilatata invece, a parete sottile, conteneva un liquido un poco viscoso, grigiastro, e microscopicamente non presentava differenze da quelle degli altri casi consimili descritti fino ad ora.

La parete cistica delimita una cavità ampia ed unica nella porzione più dilatata, dove presenta un rivestimento di epitelio cilindrico vibratile. Di mano in mano che si procede verso la parte più ristretta e superiore del tumore che assume da ultimo l'aspetto di un picciuolo fibroso, la cavità non si mantiene più unica, ma si hanno due e poi tre cavità distinte più piccole, ciascuna delle quali non differisce dalla struttura della cavità principale e non si ha nessuna traccia nè di follicoli nè di cordoni epiteliali, che ci ricordino il tessuto tiroideo.

A misura che ci si avvicina al termine del peduncolo fibroso, che era in apparenza compatto, si vede come queste cavità si suddividono ancora, quasi ramificandosi in un numero sempre maggiore, tanto che in una stessa sezione possiamo contarne 5-6 ed anche più, a contorni irregolari e sempre rivestite da epitelio cilindrico composto, vibratile.

In questo tratto terminale, tra l'una e l'altra di queste diramazioni della cavità cistica principale, appariscono abbondanti e tipiche vescicole tiroidee, contenenti colloide, e questa disposizione si fa tanto più accentuata quanto più ci si avvicina alla estremità del picciuolo. (Fig. 2, tav. II).

* * *

Il giorno 15 agosto 1905, poco più di un mese dopo l'operazione, il Razzetti ritorna presentando in corrispondenza della parte superiore della ferita una tumefazione fluttuante, grossa poco meno d'una nocciuola, insorta da pochi giorni e che è andata piuttosto rapidamente aumentando. Essa ha tutti i caratteri d'una recidiva dell'affezione, e secondando il desiderio del paziente, esso viene operato di nuovo il 22 agosto 1905.

Isolando tra due incisioni la cicatrice cutanea, si giunge sulla esile parete del tumoretto cistico estrinsecato al davanti della cartilagine tiroide e che si prolunga con un infundibulo sottile nello spazio tiro-joideo al di dietro dell'joide. Sollevando quest'osso con uncini ci si può rendere conto con la massima esattezza del punto in cui

si esaurisce l'estremità di questo picciuolo. La dissezione è spinta il più in alto possibile. Si gratta con una piccola cucchiaia tutta la superficie posteriore dell'joide; e si rinnuova la cauterizzazione la più accurata di tutto il fondo della ferita che viene suturata, lasciandovi in basso un piccolo zaffo.

La guarigione fu rapida ed il nuovo esame istologico dimostrò che il tessuto asportato era principalmente costituito da connettivo, il quale nelle parti periferiche aveva i caratteri di connettivo adulto, quasi cicatriziale, in rapporto forse coll'operazione eseguita qualche tempo innanzi in questa regione. Nelle parti più centrali il connettivo presenta delle maglie più lasse: è ricco di nuclei e contiene vasi numerosi in gran parte neoformati.

Qua e là sono notevoli degli aggruppamenti particolari di cellule epiteliali disposte in un certo quale ordine, quasi formassero dei piccoli cordoni. Esse hanno ricco protoplasma e nucleo voluminoso molto intensamente colorabile. Talora queste cellule si dispongono in maniera da accennare alla formazione di piccoli alveoli ghiandolari. Sono quattro o cinque di questi elementi più vicini che tra loro si orientano circolarmente senza che però vi sia accenno alla formazione d'un lume, nè che si possa scorgere in mezzo ad essi traccia di colloide.

In qualche sezione però vedonsi qua e là gruppi di vescicole neoformate, evidenti, distese da una sostanza granulosa non molto colorabile, a differenza di quanto si osserva più ordinariamente per la sostanza colloide. Ma è noto come questa possa sovente presentare un aspetto diverso a seconda di speciali condizioni inerenti a variazioni del suo stato chimico.

L'esame istologico dava ragione quindi della recidiva, che non fu dominata neppure con questo secondo atto operatorio. Al Razzetti infatti, dopo tre mesi dal nuovo intervento, ricomparve nella parte superiore della cicatrice la solita tumefazione che attualmente ha raggiunto il volume d'una nocciuola. Verso il suo polo superiore essa ha consistenza come carnosa. Nel resto è fluttuante, ed il paziente che vuole assolutamente liberarsi da questa molesta affezione è già tornato a reclamare un nuovo intervento.

Osservazione VIII. — Franceschi Ferdinando di anni 54, di Dicomano, entra nella Clinica chirurgica l'8 agosto 1905.

Soltanto da un mese il paziente si è accorto della comparsa di una piccola tumefazione nella regione mediana del collo, che non gli ha mai

recato alcun fastidio, tantochè egli ricorre alla Clinica di Firenze soltanto per farsi togliere questa deformità.

All'esame obiettivo riscontrasi che la intumescenza esattamente mediana, situata in corrispondenza dello spazio tiro-joideo, del volume di una nocciuola, indolente alla pressione, mobile sui tessuti profondi e ricoperta da pelle sana, è di consistenza elastica, ma non chiaramente fluttuante.

Datane la sede ed i caratteri clinici, si fa diagnosi di ciste mediana del collo probabilmente congenita.

Operazione, 11 agosto 1905. — Sotto la cloronarcosi si procede all'asportazione della ciste facendo una incisione sulla linea mediana del collo lunga cm. 5. Si trova che il tumore manda un prolungamento dietro l'joide al quale aderisce, tantochè per eseguire l'asportazione completa della ciste viene resecata anche una piccola porzione di quest'osso.

La ferita operatoria cicatrizza per prima intenzione ed il paziente lascia la Clinica guarito.

La ciste asportata è piriforme e macroscopicamente non presenta differenze notevoli dalle altre cisti finora descritte.

All'esame microscopico si rileva che la cavità è tappezzata da epitelio cilindrico composto vibratile, assai ben conservato. La struttura istologica delle pareti presenta i caratteri riscontrati nelle altre cisti tiroidee finora studiate. Malgrado che siano state eseguite numerose sezioni, non ci è stato possibile di rintracciare tessuto tiroideo, ma non sapremmo però escluderne la presenza inquantochè una piccola porzione della ciste fissata nel liquido del *Flemming* andò perduta; e d'altra parte sappiamo per esperienza come sia talora difficile di riconoscere la esistenza di pochi follicoli nelle pareti di queste cisti, quando, in casi come il primo da noi descritto, di essi non restano che scarsissimi avanzi, limitati soltanto a qualche piccola zona del tumore.

Per la sede perfettamente mediana, per i suoi rapporti coll'joide, per i caratteri istologici, ciononostante ci crederemmo autorizzati ad ammettere che anche questa cisti debba appartenere al novero di quelle tiroidee finora descritte.

Cisti laterali.

Osservazione IX. — Bulli Elettra, di anni 31, di Firenze, sarta, entra nella Clinica chirurgica l'11 aprile 1901.

Nella loggia sottomascellare destra, era stata notata da tre mesi la comparsa di un piccolo tumore grosso come una nocciola, il quale

aveva poi raggiunto il volume di un uovo di gallina e dava solo un lieve senso di molestia nella deglutizione.

All'esame obiettivo si apprezza che la tumefazione, liscia, uniforme, occupa la regione sottomascellare destra e la sopraioidea dirigendosi dall'alto al basso obliquamente, fin verso la linea mediana. Posteriormente e superiormente la tumefazione non ha limiti netti e si perde nella regione carotidea: non fa sporgenza dal lato della bocca. L'a. faciale la incrocia al davanti. La cute che la ricopre è mobile e perfettamente normale. La sua consistenza è dovunque uguale, molle, fluttuante sotto una notevole tensione. Il tumore non sembra contragga rapporti con l'apparato laringo-tracheale non seguendone i movimenti di innalzamento ed abbassamento. Non esistono malformazioni di alcun altro genere.

Diagnosi. — Ciste branchiale.

Operazione, 24 aprile 1905. — Il tumore viene asportato sotto la cloronarcosi facendo una incisione parallela al margine inferiore della mandibola; nelle manovre di dissezione la parete della ciste, che è sottilissima e fortemente tesa, si rompe e si ha fuoriuscita di un liquido giallastro, filante, viscoso. La parete della cisti si insinuava profondamente, dietro i vasi carotidei, verso la faringe.

Nella ferita operatoria si lascia un drenaggio.

Decorso ottimo.

La malata lascia la Clinica guarita il 14 maggio 1901.

La parete cistica, quasi dovunque assai sottile, in qualche tratto era un poco più spessa. Constava di un connettivo piuttosto lasso allo esterno, un poco più addensato verso le parti centrali, ricco di vasi. Indi veniva una zona interna costituita d'epitelio pavimentoso stratificato.

Verso le parti più profonde, ove la ciste si terminava, le pareti assumono uno spessore più rilevante e la cavità si riduce. In questo punto le sezioni mostrano delle particolarità assai più interessanti. (Vedi fig. 3, tav. II). La cavità cistica, qui ridotta d'ampiezza, è rivestita da più strati d'epitelio, cubico negli strati basali, schiacciato in quelli più superficiali. Ma in mezzo al connettivo, spesso, ricco di vasi anche assai ampî, si vedono le sezioni di numerosi accumuli di acini ghiandolari.

Questi acini circolari, limitati da membrana propria e da sottile tessuto connettivale interacinoso, presentano cellule cubiche più larghe verso la base, che talvolta occupano tutto il lume dell'acino, che tal'altra lasciano uno spazio centrale e per le loro caratteristiche dimostrano d'appartenere al tipo delle ghiandole salivari.

Ci conferma in questa idea anche il reperto delle sezioni di condotti escretori, che qua e là appariscono in mezzo ai gruppi di acini descritti.

Questo caso ricorda molto da vicino la disposizione osservata qualche altra volta, sebbene assai raramente, (*Lejars*, *Lenzi*) in casi di fistole congenite laterali. E l'avere riscontrato questo reperto nel caso attuale, sarà una delle prove più sicure che ci permetteranno di rilevare la differenza esistente tra le cisti mediane e quelle che hanno sede laterale.

La ciste in questo caso, data la sua sede, dati i suoi rapporti con la faringe, data la struttura, doveva certamente essere considerata come branchiale e d'origine tanto ectodermica come entodermica, per la presenza di queste ghiandole nelle sue pareti. Sappiamo come le ghiandole salivari si originino in quel tratto della zona branchiale che corrisponde alla seconda tasca faringea. E la loro presenza quindi, verso la parte della ciste più profonda e prossima alla faringe, ce ne dimostra la derivazione branchiogena più di qualunque altra prova, potendosi escludere che tali acini siano un reperto causale di vicinanza, essendo essi, insieme ai loro dutti escretori, insiti nello spessore della parete propria della ciste, la quale era a sua volta bene individualizzata e distinta dagli organi circostanti.

Osservazione X. — Pacetti Vincenzo, di anni 50, da Firenze, operaio, ammesso nella Clinica chirurgica il 20 aprile 1894, racconta che da varî anni aveva cominciato a notare una intumescenza nella regione sopra-joidea di destra che faceva prominenza anche dal lato della bocca, sotto la metà destra della lingua. Un medico una volta aperse dalla via buccale questa intumescenza, dalla quale sembra che uscisse liquido chiaro, gelatinoso. Ben presto però il foro si richiuse e la tumefazione ricomparve, e poichè gli dava disturbo, il paziente si fece operare di nuovo per via buccale senza successo stabile, inquantochè due mesi appresso una nuova tumefazione si estrinsecò nella regione sopra-joidea laterale destra ed andò rapidamente crescendo di volume.

Diagnosi. — Ciste branchiale destra.

Operazione, 24 aprile 1894. — Estirpazione dalla via sopra-joidea laterale. La ciste risiedeva al di sotto dei muscoli sopra-joidei, si affondava verso la faringe e contraeva rapporti di contiguità cogli organi

vascolo-nervosi profondi della regione. In alto si estendeva fin sotto il pavimento buccale dove presentava antiche aderenze cicatriziali.

Nell'insieme aveva direzione obliqua dall'alto al basso; e le sue pareti di spessore non molto cospicuo e diverso a seconda dei punti, erano liscie e lassamente aderenti con i tessuti ed organi vicini.

Il suo contenuto era un liquido biancastro, denso, nel quale l'esame microscopico fece rilevare soltanto elementi epiteliali moltissimo alterati e linfociti.

Le pareti del tumore sono formate da connettivo ricco di fibre elastiche e di vasi sanguigni.

La cavità cistica ha contorni un po' irregolari. Qua e là esistono degli ispessimenti della parete che fanno rilievo e sporgono verso l'interno. L'epitelio che riveste la cavità è composto. La forma delle cellule più superficiali è poco bene riconoscibile in molti tratti, per essere quasi tutte cadute. Sembra che però, dove esse sono ancor conservate, si tratti di un epitelio cubico.

Al disotto dell'epitelio esiste una zona, regolarmente interposta tra esso e il connettivo, formata da tessuto che ha i caratteri di quello adenoideo e che è più o meno abbondante a seconda dei diversi punti della parete. In alcune zone, in mezzo a questo tessuto si osservano degli ammassi disposti in modo da ricordare esattamente la costituzione di veri follicoli linfatici nei quali si vede benissimo il centro germinativo.

Questo è il dato più importante della presente osservazione e che le imprime un carattere tutto speciale. La presenza di tessuto linfatico nelle pareti di queste cisti congenite, già segnalato dagli autori (*Schede*, *Lücke*, *Dehler*, *Cassanello*, ecc.), basterebbe di per sè sola a dimostrarne, come avremo occasione di accennare fra breve, la provenienza entodermica branchiale. Non abbiamo creduto di aggiungere qui una figura illustrativa di questa disposizione speciale della parete cistica, poichè un disegno identico a quello che noi avremmo potuto riportare può osservarsi nella memoria già citata del *Cassanello*, che descrisse un caso simile al nostro.

Osservazione XI. – Cardini Adalgisa, di anni 21, di Firenze, entra nella Clinica Chirurgica il 5 gennaio 1894.

Era comparsa lentamente da quattro o cinque mesi una tumefazione in corrispondenza della regione sottomascellare destra, che faceva

prominenza anche dal lato del pavimento buccale, sotto la lingua. Questa tumefazione fu incisa da un medico dal lato della bocca, ma recidivò ben presto, e riformandosi un tumore della grossezza di un uovo di gallina, che, quando noi visitammo la paziente, appariva estrinsecato principalmente nella regione submascellare, diretto dall' alto al basso e dall' esterno all' interno, coperto da pelle normale e non aderente, indolente, poco spostabile, con fluttuazione manifesta.

Posta la diagnosi di cisti branchiogena, il 25 gennaio 1904 la paziente viene operata. La parete cistica, nella sua parte più profonda, che si spingeva in alto, attraverso gli organi del fascio vascolo-nervoso del collo, verso la faringe, data la sottigliezza sua e gli intimi rapporti che quivi presentava, si lacerò. Essendo impossibile di asportarla completamente, la parte che rimaneva fu suturata alla pelle e la cavità zaffata all' iodoformio. La guarigione fu rapida e persistente.

L' esame istologico fa rilevare una parete connettivale sottile, ricca di vasi. Essa è rivestita da un epitelio cubico a più strati, non molto alto, sotto del quale si vede una zona linfoide, interrotta solo qua e là in rari punti. In qualche tratto tale zona è più spessa e presenta dei veri e proprii follicoli. L'epitelio in alcuni punti si presenta invaso nei suoi strati da elementi linfoidi, che sembrano quasi immigrati attraverso di esso.

Non essendo stato possibile asportare tutta la ciste, manca il reperto istologico della parte più alta e profonda della parete, ma in nessuno dei punti esaminati del tratto esportato esistevano altre particolarità all' infuori di quelle descritte, e che in ultima analisi di poco si discostano da quelle del caso precedente.

Osservazione XII. — Bacherini Dino, di anni 2, di Firenze, viene ammesso nella Clinica Pediatrica Chirurgica il 20 settembre 1905.

Il bambino aveva 4 mesi di età quando la madre si accorse che egli presentava nella regione mediana del collo una piccola intumescenza della grossezza di un cece, la quale si faceva più appariscente sotto gli sforzi del pianto, e che era progressivamente andata aumentando di volume.

L'esame obiettivo dimostra una intumescenza, situata sulla linea mediana del collo, in prossimità della cartilagine tiroide, della grossezza di una nocciola, ricoperta da pelle sana, di consistenza molle ed indolente alla pressione. Al polo superiore, questa intumescenza si continua in un cordone di consistenza fibrosa, che sembra però cambiare direzione e volgersi un poco lateralmente in alto verso destra. Il bambino non presenta nessuna altra malformazione somatica.

Diagnosi. — Ciste congenita d'origine branchiale, apparentemente mediana.

Operazione, 22 ottobre 1905. — Incisione longitudinale mediana dall'osso ioide fino al margine inferiore della cartilagine cricoide. Spostati lateralmente i m. sterno-joidei e sterno-tiroidei: si disseca la ciste dai tessuti circostanti e si trova che da essa si parte un prolungamento fibroso, il quale abbandona la direzione mediana e volgendosi verso destra, si va a perdere al di là del gran corno dell'joide. Nelle manovre di dissezione la parete cistica si rompe e dà esito ad un liquido mucoso, filante, ma si riesce ciò non ostante ad asportare completamente il tumore. Sutura della ferita. Guarigione.

La ciste nella sua porzione inferiore e più ampia ha parete sottile, costituita da connettivo senza altro di notevole che una certa infiltrazione parvicellulare tale da giustificare l'idea che si tratti di fatti flogistici. La superficie interna della ciste è anfrattuosa, e rivestita da un epitelio piuttosto appiattito formato da pochi strati cellulari.

Le sezioni praticate invece in corrispondenza del prolungamento, che si volgeva in alto verso il corno destro dell'ioide, dimostrarono che in esso avevasi un lume centrale piccolo, in gran parte sprovvisto di rivestimento epiteliale, per essere questo caduto.

Ma in altri tratti, l'epitelio si conservava cubico, a pochi strati, e presentava in corrispondenza del suo strato basale una zona linfoide manifesta, da non confondersi con l'infiltrazione parvicellulare flogistica già descritta in altri punti della parete di queste cisti, dalla quale si distingueva a cagione della presenza di veri e propri follicoli.

Verso la parte terminale del prolungamento fibroso, la piccola cavità centrale in esso visibile si riduce ad una fessura appena segnata da qualche cellula epiteliale e da un lieve contorno linfoide. Le pareti connettivali sono assai ispessite, e decorrono in esse vasi sanguigni cospicui.

La struttura di questa ciste non differiva da quella delle ultime descritte, quasi per nessun carattere. E si vide come essa, che apparentemente si sarebbe detta mediana, fosse invece una ciste laterale, date la direzione, le aderenze ed i rapporti che veniva a contrarre nella sua sezione più elevata che dirigevasi appunto verso destra. Questo fatto d'essere la sede sua laterale invece che mediana, ci spiega, per qual ragione nella sua struttura istologica non si siano riscontrate caratteristiche proprie alle altre cisti realmente

mediane, che vedemmo quasi sempre ricche d'elementi tiroidei nelle loro pareti, ma sibbene la presenza di quella zona linfoide che è così frequente nelle cisti laterali più tipiche.

Osservazione XIII. — Fissi Leontina, di anni 15, viene ammessa nella Clinica Chirurgica il 22 giugno 1899.

Poco dopo della nascita, la madre della paziente notò una piccola tumefazione nello spazio tiro-joideo, che gradatamente e lentamente si accrebbe fino a raggiungere il volume d' una noce, senza mai provocare però alla paziente disturbo alcuno.

La tumefazione occupa lo spazio tiro-joideo ed è situata un poco a sinistra della linea mediana.

È ricoperta da pelle sana, ha consistenza molle, non è riducibile, ed è alquanto spostabile sui tessuti sottostanti.

Viene fatta diagnosi di ciste branchiale. Il 24 giugno 1900 se ne pratica l' asportazione. Guarigione.

La parete è spessa, fibrosa, dura al taglio, costituita da fasci di connettivo addensati, scarsi di nuclei, con grossi vasi qua e là, e qualche emorragia. In altri punti, all' intorno dei vasi notasi una zona d' infiltrazione parvicellulare che dà l'aspetto di piccoli ascessolini. L'epitelio che riveste la cavità della ciste, è pavimentoso a più strati, dei quali i più profondi sono costituiti da cellule, che ricordano perfettamente quelle dello strato malpighiano della cute. Vengono poscia altri ordini di cellule più appiattite di mano in mano che ci si avvicina alla superficie libera, e dove queste finiscono si presentano ricche di granuli d' eleidina, e quindi corneificate. Il numero degli strati delle cellule cornee è anzi assai numeroso. Molti ordini di queste cellule appariscono distaccati e caduti nell' interno della cavità cistica, che si mostra ripiena di questi elementi. Nello spessore delle pareti, nè sotto l' epitelio non si nota alcunchè di speciale. Nè ghiandole, nè accumuli di quel tessuto linfoide descritto in altri casi, poichè non potevano confondersi con questo, gli aggruppamenti di cellule evidentemente di origine flogistica osservati qua e là, specie attorno ai vasi, e che non avevano mai quella caratteristica disposizione osservata al di sotto dell'epitelio sul tessuto linfoide, che spesso in questi casi ci è dato osservare.

Questa ciste, molto verosimilmente dovuta alla inclusione di una porzione d' ectoderma, non resulta in tutto simile nelle sue particolarità di struttura alle altre cisti descritte. Ma certamente essa,

come ben facilmente può comprendersi va pur sempre considerata tra le cisti branchiali. Pei suoi caratteri istologici, avrebbe dovuto dirsi dermoide, ma noi dobbiamo riflettere che dal lato della patogenesi, essa non differisce dalle altre branchiali vere e proprie ed a struttura più complessa, altro che in quanto a costituirla ha preso parte il solo ectoderma, ossia qualche avanzo del solo seno precervicale, mentrechè negli altri casi, è sempre anche da residui di tasche interne faringee che derivano gli elementi più svariati, che poterono riscontrarsi nelle pareti di queste cisti laterali.

Osservazione XIV. — Lazzeroni Rosa, di anni 17, di Caselina, entra nella Clinica chirurgica il 1° luglio 1900. Fu notata fino dalla nascita una piccola tumefazione in corrispondenza della regione laterale e superiore sinistra del collo che si estrinsecava principalmente al davanti dell'inserzione superiore del muscolo sterno-mastoideo. Questa tumefazione crebbe lentamente dirigendosi nel tempo stesso obliquamente ed in basso, fino a raggiungere il volume di un uovo di piccione. Fu sede talvolta di dolori, che si irradiavano lungo il plesso cervicale di sinistra.

Durante il suo lento accrescimento si era andato determinando uno stato di lieve contrattura del muscolo sterno-mastoideo, e la tumefazione, a superficie apparentemente uniforme fluttuante, poco mobile nelle parti profonde, coperta da pelle sana, indipendente dalla laringe e dall'ioide, venne diagnosticata per una cisti branchiale.

Operazione, 5 luglio 1900. — Con una incisione diretta secondo l'asse longitudinale della ciste si cade sopra una tumefazione che ha una parete liscia, biancastra, fortemente adesa ai tessuti vicini a mezzo di setti e di prolungamenti che si immettono negli interstizi muscolari, in guisa che l'isolamento e l'estirpazione della ciste riescono alquanto difficili. In alto si prolunga al di sotto e al di dietro dell'joide, dove si termina in una specie di peduncolo fibroso.

Alla sezione del tumore asportato *in toto*, notasi che esso consta di più cavità cistiche, a pareti irregolari, con un contenuto chiaro, come lattiginoso. In alcuni punti le pareti sono assai esili, in altri più spesse, e qua e là vi si osservano degli accumuli di grasso.

Istologicamente si nota che le pareti del tumore constano di connettivo in alcuni punti commisto a tessuto adiposo, che circoscrive degli spazi cistici più o meno ampî e regolari verso le zone periferiche, ma che si fondono in una più grande ed unica cavità centrale principale.

I setti che separano le cavità minori sono esili e si capisce come essi possano in molti punti essersi rotti, ponendo in comunicazione due o più cavità contigue.

Il connettivo delle pareti e dei setti è fibroso, e presenta qua e là qualche piccolo accumulo irregolare linfatico, qualche vaso sanguigno, e spazi linfatici ben manifesti.

Le cavità principali, così come le altre cavità minori, si presentano rivestite dovunque da un solo ed unico strato di cellule allungate, appiattite, a nucleo fusiforme che ha l'aspetto di un endotelio, in alcuni tratti un poco distaccato dalla parete. In alcune cavità cistiche si ha un contenuto amorfo in gran parte, e come coagulato, nel quale si vedono dei leucociti.

In alcuni punti delle zone più esterne della parete esistono lobuli adiposi, intramezzati al connettivo più addensato che delimita il tumore, il quale così nel suo insieme, anche ad una osservazione superficiale, si dimostra costituito del tutto differentemente dagli altri fino ad ora descritti, con i quali però aveva a comune la sede, molti caratteri clinici e la natura molto probabilmente congenita.

Esso era da considerarsi infatti per le sue caratteristiche istologiche come una cisti linfatica, e non aveva per conseguenza che vedere con i tumori dei quali ci siamo occupati fino ad ora.

Considerazioni.

Dallo studio dei casi sopra esposti, ci sembra che derivino delle considerazioni le quali, se non conducono alla conoscenza di fatti sempre assolutamente nuovi, valgono a confermare tuttavia alcune delle ipotesi già da noi accennate fin da principio, ed a dimostrare come non siano in vero giustificate tutte le presunte varietà e tutte le numerose suddivisioni che si adottarono per queste cisti, potendo esse, in ultima analisi, venir tutte molto semplicemente riportate a due grandi tipi fondamentali.

Delle quattordici cisti che ci fu dato studiare clinicamente, e che potemmo asportare e sottoporre quindi ad indagini istologiche, le prime otto appartenevano tutte alla linea mediana del collo, e delle sei rimanenti, cinque erano laterali e l'ultima, mediana in apparenza, meglio esaminata mostrava di spingersi con la sua ter-

minazione in alto, dietro il corno destro dell'joide, e doveva quindi essere anch'essa considerata come laterale.

Anche ad un'osservazione superficiale delle descrizioni dei nostri casi appare manifesto in qual modo a questa differenza di sede faccia riscontro una diversità nella struttura di queste cisti e come quindi debba anche essere diversamente intesa la loro patogenesi. Nelle prime (mediane) infatti, potemmo constatare con sorprendente costanza la presenza di elementi di natura tiroidea, mentrechè nelle seconde (laterali), la struttura era tale da farcele annoverare tra le cisti cosiddette branchiali, ripetendosi qui nè più nè meno quanto ormai viene ammesso da quasi tutti gli autori per le fistole congenite di questa stessa regione, le quali, allorchè non si presentano come primitive, susseguono all'apertura spontanea o chirurgica di cisti preesistenti.

Uno di noi, in un precedente lavoro, ebbe già occasione di richiamare l'attenzione sui reperti istologici differenziali caratteristici che potevano ritenersi come costanti tra le due varietà principali di fistole congenite del collo. Corrispondentemente alla diversità della origine di questi tumori stava il fatto di riconoscere nelle pareti delle fistole laterali (che appunto per questo venivano considerate come branchiali nel vero senso della parola), elementi speciali che ne mettevano in rapporto diretto la genesi con una evoluzione anomala verificatasi nelle tasche faringee e nei solchi branchiali embrionarii: Un epitelio generalmente composto, cilindrico ciliato, una zona adenoidea quasi costante a questo circostante, con presenza talora di veri e proprî follicoli linfatici ben costituiti; la coesistenza non eccezionale di formazioni ghiandolari nelle loro pareti, (ghiandole salivari), erano tutti dati che deponevano sicuramente per una origine branchiale di queste affezioni.

Orbene, di queste sei cisti della regione laterale del collo da noi esaminate, quattro ve ne erano che presentavano i caratteri tipici più importanti fin'ora accennati. In tutte l'epitelio, pavimentoso in qualche regione e cilindrico vibratile quasi in ogni altro punto, riposava sopra uno strato più o meno abbondante di tessuto linfoide, ricco talora di veri follicoli cospicui e numerosi (osserv. IX, X, XI, XII). In uno di questi quattro casi, (osserv. IX, fig. 5, tav. II) la ciste inoltre presentava nello spessore delle sue pareti, numerosi ed

assai cospicui accumuli di acini ghiandolari che avevano l'aspetto proprio di quelli d'una ghiandola salivare.

Non può sfuggirci tutta la importanza che ha la presenza così costante del tessuto linfoide e di questi elementi ghiandolari per interpretare la patogenesi di questi casi.

Le cisti in questione, analogamente a quanto si sa che accade per le fistole, si originano da una inclusione entodermica faringea. Potremmo aggiungere di più, che questa inclusione, o, meglio, che la persistenza di una parte d'una tasca faringea, deve quasi costantemente verificarsi in corrispondenza della seconda o della terza di esse, dove sappiamo che la infiltrazione linfoide della parete faringea primitiva è più cospicua, poichè da questa zona appunto si origina l'amigdala. Ed invero il significato patogenetico di questa zona adenoide ci apparirà assai chiaro se lo ricercheremo nelle caratteristiche istologiche possedute dalla mucosa faringea, che è qui notevole per la sua ricchezza in tessuto linfoide, fino dai primi momenti dello sviluppo. Infatti, non ci sembra di dovere ammettere, come vorrebbero *Lücke, Albarran*, *Gussembauer*, ecc., che in quesi casi si possa trattare di cisti ateromatose sviluppatesi nell'interno di una ghiandola linfatica (*cisti ganglionari*), nè di avanzi di ghiandole linfatiche schiacciate e rimaste in connessione con la parete fibrosa della cisti. Il tessuto linfatico che in questi casi si insinua fin sotto l'epitelio (*Cassanello, Hildebrand*, *Dehler*, *Terrier* e *Lecène*) formandogli come una zona basale, si vede proprio che prende intima parte alla regolare costituzione della parete del tumore, tantochè noi oggi siamo convinti che esso deve considerarsi come un elemento normale nella costituzione di queste cisti che si originano da anomalie di sviluppo delle tasche branchiali. Abbiamo già accennato che questo fatto si verifica più facilmente a spese della 2ª tasca, in corrispondenza della quale si sa che prendono appunto origine anche le ghiandole salivari. E così tutto ci conferma sicuramente, (natura dell'epitelio cubico o cilindrico ciliato, presenza di tessuto linfoide e di ghiandole a tipo salivare), che queste cisti laterali hanno una derivazione costante dall'apparecchio branchiale.

Il reperto più volte notato nel rivestimento di una medesima parete cistica, di epitelio pavimentoso in alcune zone, cilindrico vi-

bratile in altre, quantunque in apparenza inesplicabile, trova una facile interpretazione allorchè si consideri che il più di sovente queste cisti, (così come le fistole), risultano dalla contemporanea parziale persistenza tanto del seno precervicale quanto della seconda tasca faringea che costantemente in questo viene ad aprirsi per ragioni che non stiamo adesso a ripetere e per le quali rimandiamo piuttosto alla già ricordata pubblicazione di uno di noi [1].

Da un lato l'inclusione di un epitelio d'origine ectodermica, (seno precervicale) dall'altra quella di elementi entodermici (tasche faringee) ci danno una sufficiente ragione della possibilità di questa contemporanea presenza nelle pareti di una stessa cisti di elementi d'origine opposta.

Ma pure anche volendo ammettere che alla formazione di una di queste cisti, non abbia avuta parte alcuna il seno precervicale, (cosa che male si concepisce), la presenza di epitelio pavimentoso nelle sue pareti potrebbe essere sempre egualmente spiegata considerando che, se è vero che la mucosa faringea è primitivamente tappezzata da un epitelio cilindrico ciliato, questo si trasforma in seguito, (salvo che nella parte superiore della faringe nasale), in un epitelio pavimentoso stratificato che a differenza di quello a derivazione ectodermica è però sempre sprovvisto di cellule cornee. La ragione della presenza di queste due varietà di epitelio in una medesima ciste, potrebbe adunque essere facilmente compresa anche in quest'altra maniera.

Tra questi quattro casi di cisti laterali che presentavano uniformità di caratteri istologici, ve ne era uno, (osserv. XII) che ad un primo giudizio si sarebbe detto mediano, ma che come già si era veduto all'atto operatorio, durante la dissezione, dirigevasi invece verso il grande corno destro dell'joide, e doveva quindi essere considerato come laterale, non diversamente dagli altri consimili, dei quali aveva la stessa costituzione istologica (osserv. XIV).

Nel caso dell'osserv. XIII, la costituzione istologica era un poco diversa da quella dei precedenti.

Nulla di speciale notavasi nelle pareti connettivali della ciste all'infuori di fascetti di fibre muscolari abbastanza numerosi, e

---

(1) L. Lenzi, loc. cit., pag. 8.

l'epitelio che ne tappezzava l'interno era pavimentoso composto, simile in tutto al cutaneo, con cellule ricche di granuli d'eleidina negli strati più superficiali corneificati, e caduti in gran numero nella cavità della cisti.

Sotto l'epitelio non si aveva quella zona edenoide dianzi accennata, nè si vedevano in alcun punto produzioni ghiandolari d'alcun genere: si aveva qui il tipo caratteristico d'una cisti dermoide, la patogenesi della quale apparirebbe molto semplicemente, ammettendo una inclusione ectodermica. Ma le cognizioni nostre embriologiche sulla formazione e sulla chiusura del seno precervicale ci permettono di intendere come qui sia appunto da ricercarsi la origine di queste cisti che per i loro caratteri istologici appariscono di natura esclusivamente ectodermica, essendo molto logico di supporre che questa inclusione si sia determinata là dove per condizioni anatomiche embrionarie essa più facilmente può verificarsi, e cioè in corrispondenza di uno dei solchi branchiali esterni o per meglio dire, del seno precervicale, nel quale sappiamo che ad un certo momento tutti vengono compresi.

Ne deriverebbe la conseguenza assai logica, ci sembra, che queste cisti dermoidi, considerate generalmente come forme a sè, potrebbero, in fondo, essere riunite alle branchiali prima descritte, poichè non esisterebbe una differenza sostanziale patogenetica che ne giustifichi la separazione in due gruppi.

In un caso infatti, a costituire le pareti delle cisti ed a dare loro una particolare impronta istologica contribuirebbero insieme l'ectoderma da un lato e l'entoderma dall'altro con tutte le sue derivazioni già descritte (tessuto linfoide, ghiandole ecc.). Nell'altro caso invece le cisti si formerebbero soltanto a spese dello ectoderma, e starebbero quasi a rappresentarci la forma più semplice, più elementare, di questi tumori che abbiamo veduto possedere una struttura talvolta ben più complessa; ma questa anzichè una ragione sufficiente per indurci a separare tra loro queste forme cistiche, ci sembra una ragione sufficiente per farcele considerare tutte insieme come d'origine branchiale.

L'ultimo caso di cisti laterali da noi esaminato (osservazione XIV), presentava tali caratteristiche da farcelo considerare come una ciste congenita è vero, ma di ben altra natura e che

era in rapporto, riguardo alla sua derivazione, col sistema linfatico.

Si trattava di un linfangioma cistico vero e proprio e noi sappiamo come questi casi non siano affatto eccezionali e come d'altra parte essi, anche indipendentemente dall'esame istologico, possano essere differenziati dagli altri tumori cistici congeniti, per alcuni caratteri clinici che nel caso nostro invero facevano difetto e cioè la maggiore estensione, la plurilocularità e quindi, per non citare altri dati, la irregolarità della forma.

* * *

Considerazioni ancora più interessanti ci offre lo studio delle otto cisti mediane da noi descritte in principio, e che, come vedemmo, riconoscono una genesi tiroidea.

Fu *Bockdaleck* il primo a domandarsi, in base alla osservazione d'una di queste cisti mediane congenite, che si presentava rivestita da epitelio vibratile, se per avventura queste formazioni non potessero originarsi da una ectasia del canale, che egli aveva descritto e che portava il suo nome. *Neumann* (1885) e quindi *Verchére* e *Dénucè* ripresero in seguito le idee di *Bockdaleck* che erano cadute in oblìo e si fecero sostenitori di questa teoria. A poco a poco questa andò generalizzandosi tanto che *Bland Sutton* e *Streckeisen* non esitarono ad applicarla a tutte le cisti mediane riscontrabili nella lingua e nel collo, e *Lannelongue* e *Achard* (1870), *Menard, Broca* (1891), *Buscarlet*, *Faure* (1893), *Sulika* (1894) si occuparono di questo stesso argomento nel medesimo tempo che *Dénucé* attribuiva una origine tiroidea a tutte le cisti congenite cervicali, che fossero rivestite da epitelio cilindrico ciliato. La teoria patogenetica di *Bockdaleck* riceveva in seguito nuove conferme da *Martin, Chemin* (1895), *Schmidt* (1896) e poi da *Roques* (1898), *Petit* (1901), *Garcin* (1902), *Mertens*, ed ultimamente da *Terrier* e *Lécene* e da *Cornil* e *Schwartz* (1905).

Ma in tutti questi lavori che concordemente sostenevano come alla persistenza parziale del canale tireoglosso fosse da attribuirsi la genesi di simili affezioni cistiche, mancava sempre una prova anatomica diretta della giustezza di tale affermazione.

Si diceva che sotto certe influenze delle quali ci sfugge la ragione, il canale tireo-linguale poteva parzialmente persistere, tanto nella sua porzione sopra-joidea quanto nella sotto-joidea, e dare origine anche a dei diverticoli che rendendosene poi indipendenti avrebbero costituito essi stessi il punto di partenza delle cisti in parola. Ma, a parte l'inesattezza della opinione che sappiamo oggi non più sostenibile di una esistenza normale cioè del canale tireo-linguale, il principale argomento che serviva a convalidare l'ipotesi dell'origine tiroidea di queste affezioni, era il reperto pressochè costante di un epitelio cilindrico vibratile nelle pareti cistiche e non già quello di veri elementi tiroidei.

Questa ultima possibilità, a vero dire, veniva ammessa, ma solamente come rarissima, tanto che, su più di ottanta osservazioni conosciute, trovammo riferito solo da *Vallas* e da *Edington* che il tumore era di natura tiroidea, e *Terrier* e *Lécene* in una nota recentissima citano il caso di *Haeckel* che aveva potuto riconoscere nella parete d'una di queste cisti *des debris thyroidiens.*

Nelle altre osservazioni si accennava soltanto al reperto quasi costante di questo epitelio cilindrico ciliato, epitelio che tutti gli AA. considerarono sempre come la prova più sicura e sufficiente per stabilire la provenienza di queste formazioni congenite da avanzi del primitivo abbozzo della tiroide mediana, poichè *Bockdaleck* aveva scritto: « Ce conduit, possède un épithélium cylindrique à cils vibratiles et envoie en avant un ou plusieurs diverticules tapissés par le même épithélium.... ».

Ma oggi, che per le affermazioni di *His*, il quale riconobbe egli stesso d'essersi ingannato nelle sue prime idee sul condotto tireoglosso, sappiamo che un tal canale non esiste, e che invece, e solo per un transitorio periodo di tempo, si ha un peduncolo compatto di tessuto tiroideo embrionario senza alcuna traccia di lume centrale, noi ci domanderemo quale seria importanza potrà essere ancora attribuita alla presenza di questo epitelio cilindrico per stabilire la diagnosi di natura e quindi la patogenesi di questi tumori.

Ed allora, ove si metta da parte questa ipotesi, un altro reperto istologico sicuramente dimostrativo che potesse venire in ap-

poggio ai dati clinici sui quali in passato veniva fondata quasi esclusivamente la diagnosi, noi non lo si possedeva.

In questa maniera le nostre osservazioni hanno valso a dimostrare, contrariamente a quanto lasciavano supporre le precedenti statistiche, che, quasi costantemente, possono riconoscersi elementi tiroidei nelle pareti di queste cisti cervicali congenite della linea mediana. E ricorderemo qui subito come i nostri numerosi reperti confermino quanto già il *Dalla Vedova,* in base alla osservazione di due casi suoi personali, credette di potere ammettere per le fistole congenite mediane del collo, che, come sappiamo, presentano con le affezioni da noi studiate la massima analogia. Dalle osservazioni di questo A. noi fummo anzi spesso incoraggiati ad insistere nella ricerca degli elementi tiroidei in sempre nuove sezioni delle pareti di questi tumori, anche quando, in base ai primi esami infruttuosi, saremmo stati tentati a concludere per la mancanza di questo reperto e si sarebbe potuti rimanere sempre incerti sulla diagnosi.

Bisogna riconoscere un fatto del resto, e cioè che se pel passato gli AA. non avevano potuto dare altro che eccezionalmente la prova istologica della reale genesi di queste affezioni, essi ne avevano ciò non ostante intuita giustamente l'origine, fondando la teoria patogenetica di queste particolari cisti mediane su di una quantità di altri criterii d'ordine clinico ed anatomico talmente logici, che ancora oggi essi conservano una vera importanza per la diagnosi clinica.

Invero, tumori consimili, cistici, situati sulla linea mediana del collo, rivestiti quasi costantemente da un epitelio cilindrico vibratile non potevano essere considerati altro che come l'esito di un'inclusione epiteliale sopravvenuta durante l'evoluzione dell'apparecchio branchiale, oppure come derivati da qualcuno degli organi esistenti in quella regione.

Ma un'inclusione di tessuto epiteliale d'origine branchiale male si sarebbe potuta conciliare con la sede pressochè costantemente mediana di tali cisti, poichè in questa regione mediana per l'appunto, i solchi e le tasche branchiali non esistono per essere tale zona occupata dal campo mesobranchiale, che quivi si insinua come un cono mediano.

Esclusa quindi la possibilità di una origine branchiale per tali affezioni non restavano agli AA. che prendere in considerazione, gli organi epiteliali del collo dai quali tali forme sarebbero potute derivare. E fu così che si tenne conto allora delle *ghiandole sebacee*, di quelle *sudoripare*, di *alcune borse sierose* e *degli avanzi del così detto canale linguale.*

Ma la struttura istologica delle ghiandole sebacee e sudoripare, permetteva di scartarle fino dal primo momento e d'altra parte l'epitelio di rivestimento delle borse mucose, che furono descritte in questa regione (e sopratutto della più costante tra esse, la borsa del *Boyer*), è un epitelio appiattito. Si comprende facilmente come da nessuno di questi organi si potessero allora far derivare tali cisti, che quasi costantemente apparivano rivestite da epitelio cilindrico vibratile. Se è infatti ammissibile che un epitelio cilindrico in speciali condizioni possa trasformarsi in un epitelio appiattito, il fatto inverso non si produce mai, e per conseguenza, dati i rapporti frequenti di queste cisti con l'joide e con l'appendice di *Morgagni*, data la loro situazione lungo il tragitto occupato dai diversi segmenti del presunto canale tireo-glosso, e, finalmente, il reperto di quell'epitelio cilindrico, che *Bockdaleck* aveva descritto come caratteristico del canale medesimo, l'unica ipotesi che, per esclusione, rimaneva agli AA., non poteva essere altro che quella di riconoscere a queste affezioni una origine tiroidea.

Se però una supposizione consimile poteva sembrare molto logica, (come infatti essa apparisce *quando si interpreti nel suo giusto significato* questa derivazione delle cisti dagli avanzi del presunto canale tiroideo), non in tutti i casi essa poteva considerarsi sicuramente come la vera, tantochè le vennero mosse numerose obbiezioni.

Prescindendo da quelle partite dalla scuola inglese, da *Kantack* in ispecie e sulle quali non è qui il caso di fermarsi, si obiettò, tra l'altro, che in questa regione si riscontrano talvolta delle cisti dermoidi, che, clinicamente, rassomigliano moltissimo a queste cisti d'origine tiroidea, con le quali potrebbero facilmente venire confuse.

Si disse, è vero, che queste cisti mediane, di natura incontestabilmente dermoide, oltre ad essere molto rare presenterebbero in ogni modo nelle loro pareti un epitelio pavimentoso, mentre che nelle

altre esso è cilindrico, vibratile. Ma questo argomento, che evidentemente conserva tutto il suo valore quando tale constatazione possa esser fatta in una ciste non infiammata, cade per contro quando, in seguito a delle irritazioni croniche o ad un processo suppurativo che ne abbia invasa la cavità, l'epitelio si sia distrutto o sia molto alterato.

Ne consegue che la confusione e l'incertezza nella diagnosi sarebbero così pur sempre possibili, ove l'unico reperto istologico caratteristico dovesse limitarsi alla qualità dell'epitelio che tappezza la cavità di queste cisti, e, da queste considerazioni, apparisce sempre più chiaramente tutta l'importanza, che può derivare dal reperto di follicoli tiroidei nelle loro pareti.

La costanza quasi assoluta con la quale tale osservazione ci fu possibile, poichè su otto casi di questo genere in uno solo essa mancò, (vedi l'osserv. 8ª) ci fornisce la prova più sicura della origine tiroidea di questi tumori, prova che fino ad ora era sempre mancata, o si era avuta solo in via eccezionale.

Ma oltre a ciò ci sembra che le nostre osservazioni valgano a meglio stabilire un altro fatto:

A queste cisti, che per il passato furono interpretate nelle maniere più differenti e che vennero chiamate dagli autori coi nomi più varii (*cisti del condotto tireo-glosso, cisti mucoidi*, *cisti congenite tiro-joidee*, ecc.), converrebbe d'ora innanzi di dare il valore, nè più nè meno di ghiandole tiroidee aberranti, le quali, essendo andate incontro a modificazioni anatomo-patologiche speciali, avrebbero dato origine a queste particolari formazioni cistiche. Ciò posto, non converrebbe forse di chiamare questi tumori con un nome che meglio valesse a ricordarne la origine e più rispondesse alla loro vera natura?

Non sarebbe più opportuno, distinguere ancora più nettamente questi casi speciali dalle altre formazioni cistiche congenite del collo comprendendoli piuttosto nel capitolo della fisio-patologia delle accessorie, sotto il nome di *cisti congenite di tiroidi aberranti?*

A provarci con sicurezza anche maggiore che queste cisti andrebbero considerate come tiroidi accessorie patologicamente evolute, sta il fatto che esse si riscontrano di solito in quelle sedi, che sappiamo essere più abituali per queste ghiandole aberranti.

Ricorderemo, per maggiore chiarezza, come le ghiandole tiroidee accessorie possano essere classificate in tre grandi gruppi.

Il primo di essi comprende quelle accessorie che ci rappresentano resti del primitivo peduncolo che accompagna solo transitoriamente l'abbozzo tiroideo mediano nella sua discesa embrionaria, e queste hanno sempre una sede mediana e possono riscontrarsi lungo tutto il tragitto compreso tra la base della lingua e l'estremità dell'appendice del *Morgagni*.

Il secondo gruppo è formato dalle accessorie, che provengono da frammenti di tessuto ghiandolare distaccatisi dalla massa principale dello abbozzo tiroideo mediano prima che esso venga avvolto da una capsula, e queste possono andarsi a situare in un punto qualsiasi di tutta quell'area triangolare che è limitata in alto dal margine inferiore della mandibola, di lato dagli sterno-mastoidei, e dall'arco dell'aorta inferiormente.

Un terzo ed ultimo gruppo di accessorie comprenderebbe quelle che potrebbero derivare da resti dei peduncoli primitivi degli abbozzi tiroidei laterali e che si riscontrerebbero per conseguenza costantemente in una sede laterale.

Ben si comprende da questo, che le cisti delle quali noi ci stiamo occupando, non possono derivare altro che dal primo gruppo di queste ghiandole tiroidee accessorie, se si tien conto delle sedi speciali nelle quali esse vennero riscontrate di solito e che corrispondono esattamente al tragitto percorso dalla tiroide mediana nella sua migrazione embrionaria.

Ne furono riscontrate di fatti in prossimità della base della lingua, nella regione sopra-joidea e nella sotto-joidea. Tra le cisti sotto-joidee il numero maggiore è situato nello spazio tiro-joideo, al di sotto della aponeurosi cervicale, che avvolge i muscoli sterno-joidei e tiro-joidei, nello spazio compreso tra questo strato muscolo aponeurotico e la membrana tiro-joidea. Via via che esse aumentano di volume per il progredire della degenerazione cistica, si insinuano tra i due muscoli sterno-joidei e vengono a far prominenza sotto la pelle, non essendo loro consentito di estendersi allo indietro dal piano resistente della laringe. Esse allora non si trovano più ricoperte altro che dal tessuto cellulare e dall'aponeurosi cervicale superficiale, e talora la ciste non essendo più collegata alle

parti profonde altro che a mezzo di un sottile peduncolo, sembra addirittura a sede sottocutanea.

Quasi costantemente esse sono collegate a mezzo di un sottile prolungamento, sia all'joide, sia alla piramide del *Morgagni*, e questo ben si comprende se riflettiamo alla maniera con la quale le tiroidi accessorie del primo gruppo si originano dalla persistenza di avanzi ghiandolari del primitivo tratto tireo-linguale.

Una osservazione molto dimostrativa è quella, che uno di noi ha potuto fare a proposito di alcune sue ricerche sulla frequenza delle tiroidi accessorie studiandole su di una serie di cadaveri di neonati.

In un feto di 11 giorni, il lobo medio piuttosto voluminoso si continuava verso l'alto nella piramide che mantenendosi esattamente sulla linea mediana, raggiungeva il corpo dell'joide. In corrispondenza di questo punto, esisteva una dilatazione cistica, la quale costituiva proprio l'apice dell'appendice del *Morgagni*, ed aderiva a mezzo di un esile picciuolo fibroso con la faccia posteriore dell'joide.

Le sezioni praticate in senso sagittale in questo tratto, in modo da comprendere insieme l'apice della piramide con la cisti e la sua terminazione fibrosa che si spingeva un poco dietro il corpo dell'joide, dimostrarono, come apparisce dalla figura, che l'appendice era costituita da tessuto tiroideo embrionario, che verso l'apice esisteva una cavità cistica tappezzata da epitelio a più strati, cubico in apparenza, cavità che era circondata all'esterno da qualche avanzo di questo tessuto ghiandolare e quindi dal connettivo che costituiva l'ultima porzione di questo tratto. Esso all'infuori del punto corrispondente alla piccola ciste, appariva qui, come un cordone fibroso, compatto, formato di fibre connettivali allungate, disposte in fasci longitudinali, abbastanza stipate tra loro.

Nello spessore di questo peduncolo fibroso si vedevano però, situati al di sopra ed un poco a distanza l'uno dall'altro, due accumuli epiteliali, due veri nidi di cellule, di forma cubica o cilindrica, senza disposizione tipica, le quali però ad un opportuno ingrandimento, lasciavano scorgere tendenza ad orientarsi in modo tale da accennare quasi all'inizio d'una trasformazione cistica la

quale avrebbe potuto condurre in progresso di tempo alla produzione finale di cavità simili a quella già descritta, a loro sottostante.

FIGURA 2.

Difficilmente si sarebbe potuto ritrovare un altro caso che meglio ponesse sott' occhio, nel medesimo preparato, tanti fatti importanti, tutti così dimostrativi (fig. 2).

Si vedeva molto chiaramente come il picciuolo fibroso, che rappresentava il tratto tireo-linguale involuto, si continuasse con la piramide del *Morgagni* la quale presentavasi ancora con la struttura del tessuto tiroideo embrionale, dove cioè la formazione dei follicoli non si era peranco iniziata.

In seno a questo peduncolo di connettivo, quei due nidi epiteliali, a prima giunta trascurabili, ma effettivamente molto importanti, ci permettevano quasi di seguire attraverso quali stadii di passaggio si possa giungere alla formazione d' una cavità cistica, da questi microscopici residui embrionali di epitelio.

Si poteva comprendere inoltre come quella ciste già bene formata, ma tuttora connessa alla piramide, in progresso di tempo avrebbe potuto finire col rendersene indipendente e costituire una delle forme più tipiche di cisti come erano le altre da noi studiate e descritte.

Ma questo reperto anatomico ci permetteva ancora altre considerazioni, rendendoci conto della straordinaria facilità con la quale simili tumori recidivino anche in seguito ad una asportazione completa. Basta por mente alla presenza possibile di qualcuno di questi invisibili nidi epiteliali, per comprendere come essi, pure essendo riescita completa l' ablazione del tumore principale, possano facilmente sfuggire all' atto operativo, dando luogo così alla produzione di nuove cisti.

Ed a proposito di queste recidive, oltre che la loro frequenza, va rilevata la impressionante rapidità con la quale esse si determinano.

L' osservazione VII dimostra di per sè sola tutte le difficoltà che si oppongono talvolta alla guarigione di queste affezioni e la prontezza con la quale esse si riproducano.

Una spiegazione di ciò, noi forse la ritroveremmo ripensando che questi epitelii persistiti in quantità minimali, entrino ad un tratto in una proliferazione così attiva in grazia appunto di quel carattere d'epitelii embrionarii che essi hanno conservato.

Quale però sia la causa, quale lo stimolo che ad un certo momento è capace di risvegliare in questi germi epiteliali una cosiffatta attività riproduttiva tanto che da tali microscopici accumuli cellulari si arriva fino alla produzione di veri tumori cistici, noi non possiamo stabilire.

Certo si è che la maniera di riproduzione delle cisti in parola ci indurrebbe quasi a metterle in rapporto con un processo neoformativo il quale, in certo qual modo almeno, potrebbe renderci conto della molteplicità e della ostinazione delle recidive, nonchè della rapidità con la quale si determinano.

* * *

La frequenza di questi tumori cistici mediani è piuttosto considerevole avendone noi potuti raccogliere, indipendentemente dalle nostre osservazioni personali qui riportate, circa una novantina. E bisogna considerare che un gran numero di essi, con tutta probabilità, deve essere rimasto sconosciuto perchè molti di coloro che ne sono affetti non pensano a liberarsi di cisti il più delle volte poco voluminose e che non arrecano molestie d'alcun genere.

L'età nella quale queste cisti vennero per lo più osservate è tra i quindici ed i venti anni.

Ma ciò non ostante se ne videro al momento stesso della nascita, e talora in vecchi, *(Neumann, Reunier, Cruveilhier)* tantochè in questi casi sarebbe parso difficile di poter stabilire che ci si trovava realmente di fronte a forme congenite. Ma noi sappiamo come l'espressione di *congenite* non abbia altro valore all'infuori di quello di collegare l'esistenza di questi tumori ad una anomalia di sviluppo che può rendersi apprezzabile talvolta solamente in età avanzata o sotto lo stimolo di particolari influenze.

In modo speciale infatti la comparsa di questi tumori cistici mediani del collo si sarebbe notata verso la pubertà.

È stato osservato che in quest'epoca della vita, per le medesime ragioni probabilmente che sogliono indurre un certo fisiologico accrescimento nel corpo tiroide, si determina con una certa frequenza anche un aumento di volume nei corpi tiroidei accessorî.

Ora, poichè questi tumori dei quali ci stiamo occupando andrebbero considerati, secondo il nostro modo di vedere, quali forme particolari di tiroidi accessorie, potrebbe darsi che essi, originariamente inapprezzabili sotto forma di piccoli avanzi tiroidei aberranti,

risentissero all' epoca della pubertà l' influenza di uno stimolo speciale che essendo capace di determinare in essi profonde modificazioni anatomo-patologiche, facesse loro assumere un volume maggiore e li rendesse in questo modo appariscenti.

Non parrebbe che l'importanza del sesso in questi casi fosse molto spiccata. Ciò non ostante, riferendoci ai casi pubblicati ed anche stando ai risultati delle nostre osservazioni personali, la proporzione resulterebbe in favore dei maschi (60 °/₀). Ci piace di rilevare a tale proposito, come questo dato risponda a quanto dimostrano le statistiche circa la prevalenza numerica delle accessorie mediane nel sesso maschile. Anche le ricerche del *Cecca* concordano nello stabilire che la proporzione delle accessorie mediane nei maschi è del 20 °/₀, mentre che è solo del 7 °/₀ quella delle laterali. E così questa maggiore frequenza riscontrata nel sesso mascolino per le cisti mediane, rispondendo alla legge che generalmente si verifica per le accessorie, costituisce una prova di più che dimostra l' analogia esistente tra queste forme speciali, le quali in ultima analisi non rappresentano altra cosa che tiroidi accessorie patologicamente evolute.

Una considerazione da non trascurarsi si è che il più costante carattere di queste cisti, quello di trovarsi cioè sulla linea mediana, e che di per sè solo potrebbe quasi servire a caratterizzarne la natura, non deve essere inteso in una maniera completamente assoluta. Può dirsi, è vero, che fu descritto soltanto da *Launay* il caso di una di queste cisti tiroidee, che non aveva sede esattamente mediana, fatto che egli spiegò ripensando alla direzione un poco laterale che talora presenta la piramide e che per conseguenza possono presentare gli avanzi che di essa persistono sotto forma di tiroidi accessorie.

Ma anche indipendentemente da ciò, basterebbe riflettere a quanto fu accennato più innanzi a proposito dell' origine diversa delle tiroidi aberranti e della esistenza di ghiandole tiroidee accessorie laterali per comprendere come, almeno in teoria, non sia possibile di escludere che le cisti congenite d' origine tiroidea abbiano, in via eccezionale, a riscontrarsi anche allo infuori della linea mediana del collo.

Conclusioni.

Ed ora, riepilogando, ci sembra che dallo studio delle nostre osservazioni e dallo esame riassuntivo di tutte le altre che potemmo raccogliere nella letteratura si possa giungere a queste conclusioni:

Le diverse affezioni cistiche congenite del collo potranno venire interpretate e classificate in una maniera molto più semplice che non pel passato, ove ci si basi sui sicuri criterii della osservazione istologica.

Fatta astrazione da alcuni tumori che potrebbero eccezionalmente venir confusi con quelli di cui ci stiamo occupando e che sono di tutt'altra natura, (linfangiomi: osserv. XIII), tutte le altre cisti congenite del collo dovrebbero essere divise in due soli gruppi principali, *quelle cioè di origine tiroidea* e le altre più comunemente conosciute col nome di *branchiali vere e proprie.*

Tanto per l'uno come per l'altro di questi due gruppi, alle differenze patogenetiche e strutturali può dirsi che faccia quasi costantemente riscontro la diversità della loro sede anatomica, essendo le cisti d'origine tiroidea generalmente situate lungo la linea mediana del collo, mentre che invece le altre occupano una sede laterale.

Le cisti congenite laterali del collo costituiscono un gruppo ben definito del quale la patogenesi va ricercata in anomalie di sviluppo determinatesi durante il periodo embrionario a carico specialmente della seconda tasca branchiale interna e del seno precervicale, come è dimostrato principalmente dalla possibile coesistenza di epitelii d'origine ectodermica ed entodermica, nel loro rivestimento mucoso.

La presenza nelle pareti di questi tumori d'acini ghiandolari, di tessuto linfoide talora molto abbondante e con follicoli così ben costituiti da essere stata proposta per queste cisti la denominazione di *amigdaloidee (Terrier* e *Lecène),* l'analogia che questi reperti richiamano con le fistole congenite laterali del collo, permettono di dimostrarne la derivazione branchiale generica non solo, ma di stabilire con esattezza in quale punto del territorio branchiale me-

desimo sia avvenuto quel perturbamento dello sviluppo che ne ha determinata la produzione.

Si riscontrano talora delle particolari forme di queste cisti laterali (osserv. XIII), che, a motivo della loro speciale costituzione istologica, vennero dette *cisti branchiali dermoidi* e considerate come forme a sè, del tutto diverse e distinte dalle precedenti. Ora non ci sembra che tale separazione abbia ragione di esistere, poichè non passa tra queste due forme una differenza patogenetica sufficiente a giustificarla. Si verificherebbe qui nè più nè meno di quello che avviene per le fistole laterali congenite del collo, le quali presentano differenti caratteri istologici secondochè hanno partecipato alla loro formazione solo elementi di provenienza ectodermica (seno precervicale), o, insieme con questi, elementi derivati dall' entoderma (seconda tasca faringea).

Alla stessa maniera che non vengono quindi separate, dal punto di vista patogenetico, queste due modalità di fistole, così non ci sembra che neppure dovrebbero essere considerate come forme a sè, differenti dalle altre, queste cisti dermoidi che in ultima analisi rappresentano un' inclusione rimasta limitata all' ectoderma (seno precervicale), mentrechè a costituire le cisti branchiali propriamente dette prenderebbero parte il più sovente, oltre al seno precervicale, anche avanzi di tasche faringee (derivazione entodermica), quando esse non derivino da queste ultime soltanto.

Contrariamente a quanto avrebbero lasciato supporre le ricerche istologiche esistenti nella letteratura, potemmo dimostrare la presenza quasi assolutamente costante di elementi tiroidei nella parete delle cisti cervicali congenite mediane, delle quali venne ad essere così stabilita la vera origine con indiscutibile sicurezza.

Queste cisti di origine tiroidea vanno interpretate come forme speciali di tiroidi aberranti patologicamente evolute, e rappresentano da sè sole la grande maggioranza delle affezioni cistiche congenite del collo: (62 °/₀ nei casi da noi osservati).

Per quanto esse si riscontrino quasi constantemente nella linea mediana del collo, pure tuttavia, data la possibile esistenza di tiroidi accessorie laterali, a questo carattere della sede non può essere attribuito un significato patognomonico troppo assoluto.

È da rimarcarsi la frequenza con la quale nelle pareti di

queste cisti tiroidee si trovino vasi sanguigni in tale abbondanza e con tale disposizione da conferire quasi a qualche punto del tumore un aspetto angiomatoso.

Così le cisti congenite tiroidee come le branchiali presentano la medesima caratteristica straordinaria facilità alle recidive. Essa trova ragione tanto nelle difficoltà che talora si oppongono alla completa asportazione di questi tumori, dati gli speciali importanti rapporti anatomici che spesso essi contraggono, quanto e forse ancora più, nelle eccezionali proprietà proliferative degli elementi epiteliali che li costituiscono.

Queste osservazioni dalle quali resulta dimostrata la possibilità di classificare tutte le diverse forme di cisti cervicali congenitein una maniera molto semplice e razionale, perchè rispondente alla loro vera patogenesi, confermano assai chiaramente quanto era già stato affermato ed ammesso riguardo alle fistole congenite di questa stessa regione.

Firenze, Novembre 1905.

Il presente lavoro fu comunicato all' Accademia Medico Fisica Fiorentina nella seduta del 13 aprile 1905 ed illustrato dalla dimostrazione dei relativi preparati istologici.

Bibliografia.

AHSBY and WRIGHT, The diseases of children, pag. 159. London, 1892.

ARMSTRONG G. E., Persistent thyreoglossal duct. (Annals of Surgery, 1899).

ARROU J., Maladies du cou. (Traité de Chirurgie, A. Le Dentu e P. Delbet. Paris, 1898).

BERNACCHI L., Su due casi di residui embrionari del collo. (Atti dell' Ass. Med. Lombarda, 1892).

BIEBACK, Die angeborenen. Halsfisteln und ihre Behandlung. (Diss. Grefeswald. 1899).

BLAND SUTTON, Journal of Anat. and Physiol., Vol. 20, pag. 432, 1886.

BOCHDALEK, Prager Vierteljahrschrift. f. d. prakt. Heilk., Bd. II, T. 138, 1886.

BOCHER, Kyste médian congénital du cou. (Société d'Anatomie et de Physiologie. Journal de Médicine de Bordeaux, N. 45, 1902).

BOGOLIOUBOV V., Des kystes branchiaux multiloculaires du cou (in russo). (Med. Obozr. LXIV, 13, 1905).

BOTTINI, La chirurgia del collo. Milano, Vallardi, 1897.

BOUCHER, Thèse de doctorat. Paris, 1868.

BOUCHET P., Kyste sublingual. (Bull. et Mém. de la Soc. Anatom. de Paris, Oct. 1904).

BROCA, Gazette Hebdomadaire de Médicine et Chirurgie, N. 3, 1898.

BUSCARLET, Contribution à l' étude des fistules branchiales, fistules du canal de Bochdalek. (Thèse de Genève, 1893).

CASSANELLO R., Su due casi di cisti branchiogene. (Giornale italiano di Scienze Mediche, N. 13-14, 1903).

CHEMIN A., Contribution à l'étude des restes chez l'adulte de l'ébauche thyroïdienne médienne. Bordeaux, 1895.

CHEVASSU, Les branchiomes cervicaux. (Gazette hebdomadaire, N. 66, 1902).

CHIARELLA G. B., Cisti branchiale. (Accademia dei Fisiocritici, Siena, 1888).

COLTELLONI M., Sur la présence du tissu lymphoïde dans la paroi de certains kystes branchiaux du cou. (Thèse de Paris, 1905).

COPLIN, Fistules et kystes branchiaux. (I. Laryngol. London, u. s. XXI, pag. 174, 1901).

CORNIL et SCHWARTZ, Fistule du canal thyréoglosse. (Revue de Chirurgie, N. 12, 1904).

COZZOLI G., Di due fistole congenite mediane del collo. (Gazz. medica delle Marche, Aprile-Maggio, 1904).

CRISPINO M., Contributo all' istologia delle formazioni annesse alla ghiandola tiroide. (Policlinico, Vol. 9, F. 7, pagg. 294-316).

CUSSET, Études sur l'appareil branchial des vertebrés et sur quelques affections qu'en derivent chez l'homme. Paris, 1877.

CUSSET, Kystes et fistules d'origine branchiale. (Sem. Médicale, pagine 430, 1886).

DEHLER, Beiträge zur Kenntniss der sog. tiefen Atheromcysten am Halse. (Beiträge zur clinische Chirurgie, Band XX, s. 545, 1898).

DÉNUCÉ, Kyste du canal de Bochdalek. (Soc. de Méd. et Chir. de Bordeaux, Avril, 1894).

DOHRN, Studien zur Thyroidea and Hypobranchialrinne. (Mittheil. aus d. zool. Stat. zu Neapel, 1877).

DOOD, Persistent thyroglossal duct. (New York surgical Soc. Annals of Surgery, February, 1903).

DURHAM, On persistence of thyreoglossal duct. (Med. Chir. Transact., Vol. 77, pag. 715, 1894).

EDINGTON G. H., Cysts in the median line of the front of the neck. (Brit. Med. Journ., Vol. II, pag. 808, 1904).

FAURE, Des kystes congénitaux et du plancher buccal. (Thèse de Lyon, 1893).

—— Sur les branchiomes du cou. (Bull. et mém. de la Soc. de Chir. N. 29, 1903).

FAUVEL, Des kystes dermoïdes de l'espauce thyro-hyoïdien. (Thèse de Paris, 1887).

FERGUSSON J., Aberrant thyreoid tissue and its relation to intratracheal growths. (New York, Med. Journ., Aug. 13, 1904).

FREDET et CHEVASSU, Note sur deux cas de kystes mucoïdes du cou à epitethèlium cildé dérivés des restes du tractus thyréo-glossé. (Revue de Chirurgie, N. 2, 1903).

GARCIN, Contribution à l'étude des kystes du canal Thiro-lingual. (Thèse Lyon, 1902).

GRIGOROFF U., Kystes congenitaux présternaux. (Thèse de Montpellier, 1905).

GUSSENBAUER, Beiträge zur Kenntniss der Branchiogenen Geschwülste, (Bilroth's Festschrift., 1892).

HAECKEL, citato da Terrier e Lecéne.

HEKTORN, Two branchial cysts and a branchiogenen carcinoma. (N. Ann. Pract. Chicago, pag. 204, 1890; et Chicago M. Rec., pagine 128 e 175, 1891).

HÉLARY, Kyste séreux multiloculaire du cou, d'origine congénital. (Bull. de la Soc. Anat. de Paris, An. LXV, p. 459, 1890).

HILDEBRAND, Ueber angeborene epitheliale cysten und fisteln am Halse. (Arch. f. Klin. chir., Bd. 49, Heft. 1, pag. 166, 1895).

HIS, Anatomie menschlicher Embryonem, III, S. 70, 1885.

HOLMES, Fist. cong. de la trachée in (Therap. des mal. chir. des enfants. Trad. Larcher, Paris, pag. 189, 1870).

HOUEL, Fist. prélaryngée thyro-hyoïdienne. (Gaz. des hôp., pag. 471, 1874).

HUBER, Fist. médiane. (Med. News, N. J., pag. 654, 1893).

IACOBY, Ueber die mediane Schilddrüsen Anlage bei saügers Schwein. (Anat. Anzeiger, T. 2, 1895).

IMBERT et JEANBRAN, Pathogénie des grenouillettes. (Revue de Chirurgie, 10 Août, 1901).

INGIANNI G., Cisti del condotto tiro-glosso operata con successo. (Atti del 2° Congresso Medico regionale Ligure, Boll. e Accademia Medica di Genova, 1897).

JORDAN, Affezioni del collo. (Trattato di Chirurgia pratica del Bergmann, Brun, Mickulicz, Vol. 2, pag. 1. Milano, Società Editrice, 1901).

KANTHACK, The thyreoglossal duct. (Journ. of Anat. and Phys. Vol. XXV, 1891).

KENNEDY, A case of hygroma of the neck. (Medical Press., 30 Dec. 1903).

KERMISSON, Traité des mal. chir. d' origine congenit. Paris, Masson, 1898.

KERMISSON, Cyste congenital fistuleux de la partie latérale gauche du cou chez une petite fille de 20 mois. (Revue d'orthopédie, N. 5, 1903).

KONIG FRITZ, Le méthode du « retournement » dans l'opération des fistules congénitales du cou. Ref. (La Semaine médicale, N. 47, 1903).

KOSTANECKI und MIELECKI, Die Angeborenen Kiemeufilsten des Menschen. (Arch. f. Pat. Anat. und Physiol., 1890).

LALOUETTE, Recherches Anat. sur la glande thyroïde. (In mémoires de l'Académie royale des sciences, 1750).

LANGIER, Tumeurs du cou. In dict. en 30 vol., T. IX, 1836.

LANNELONGUE et ACHARD, Traité des kystes congénitaux. Paris, 1886.

LANNELONGUE et MÉNARD, Affec. congénitales. Paris, 1891.

LANNELONGUE O. M., Kiste median congenital du cou, pris pour un tuberculome symptomatique d'une lésion de l'os hyoïde. (Leçons de Clinique chirurgicales, Paris, 1905).

LEHMANN, Ueber Fistula-colli congenita Diss. Leipzig, 1902.

LEITZ OTTO, Struma congenita. Gynäk. Gesellsch. (München. Centralbl. Gynäk, S. 875, 1904).

LENZI L., Contributo allo studio delle Fistole cervicali congenite. (La Clinica Chirurgica, 1905).

LENORMANT CL., Kyste dermoïde pré-sternal et fistule congenitale présternale. (Bull. et Mém. de la Soc. Anat. de Paris, Nov. 1904).

LEYARS, Fistules branchiales à parois complexes. (Progrès médical, 13 Février 1892).

LITTAUR, Ein Fall von Fistula colli congenita. (Verein westdeutscher Hals-und Ohrenärzte. Münchener med., Wochenschrift, Nr. 45, 1903).

LIVINI F. Arch. di Anat. e Embr. Vol. 1. Firenze, 1902.

LUCAS J. E., Sur un cas de kyste latéral du cou développé aux dépens du canal de Bochdalek. Lille, 1903.

LÜCKE, Archiv. für Klin. Chirurgie, 1, pag. 356, 1861.

LUSENA G., Cisti ad epitelio cigliato in glandole paratiroidee esterne. (Anatomischer Anzeiger, 1898).

MARSHALL C. F., The Thyreglossal duct. or « Canal of His ». (Jour. of Anat. and Phys., Vol. XXVI, 1891).

MARTIN, Des kystes du canal thyro-lingual. (Thèse· Paris, N. 84, 1895-96).

MASAS, Quelques anomalies d' origine branchiale. (Med. News, 2 Sept. 1893).

MERTEN, Historisches über die Entdeckung der glandula suprahyoïdea. (Archiv. für Anat. u. physiol. Anat. Abtheil., 1879).

MIDDELDORPF, Arch. für Klin. Chir., 1885.

MORTON, Persistance of the thyro-glossal duct. (British Medical Journal, 12 Mai 1894).

NEUMANN et BAUMGARTEN, (Archiv. für Klin. Chirurgie, XX, pag. 819, 1877).

PAYR (Graz), Archiv. für Klinische Chirurgie, 71°, Vol. 1, 2, 3, IV fasc. (Vedi Clinica Chirurgica, 1903, pag. 1023).

PÉRAINE, Fistule branchiale du cou. Ablation. Guérison. (Bull. et Mém. de la Soc. Anat., Nr. 7, 1903).

PETIT, Contrib. à l'étude des kystes thyro-hyoïdiens médians. (Thèse de Paris, 1901).

PETIT M. G., Kyste d'origine branchiale chez un chien. (Bulletins et Mémoires de la Société Anatomique de Paris, 1901 e 1902).

PICQUÉ, Volumineux kyste thyro-hyoïdien. (Soc. Chir., 14 Juin, pag. 33, 1899).

PILLIET, Bull. Soc. Anat. de Paris, pag. 208, 1890.

POIRIER et RETTERER, Fentes branchiales; chondromes branchiaux. (Soc. Anat., 1889).

—— Cartilage bronchial bilateral et symétrique. (Journal de l'anatomie et de la physiologie, pag. 49).

PRIEDLEMBERGER, Fistule médiane congenitale. (Mittheil. a. d. Chirurg., Centr. f. Chir., N. 46, 1898).

RIEFFEL H., Sur les appendices branchiaux du cou. (Revue mensuelle des maladies de l'enfance, Avril 1905).

RIVIÈRE, Contrib. à l'étude anat. du corps thyroïde et des goïtres. (Thèse Lyon, 1893).

ROBINSON, On a cyst originating from the ductus thyreoglossus. (Bull. of the John Hopkins hospital, April, 1902).

ROQUES, Contribution à l'étude des kystes cong. médians de l'espance thyro-hyoïdien. (Thèse Montpellier, 1898).

ROTH, Ein Fall von Halskiemenfisteln. (Arch. de Virchow, T. LXXII, pag. 144, 1878).

SCHEDE, Ueber die tiefen Atherome des Halses. (Langebecks Archiv., Bd. 14, 1872).

SCHMIEDEN, Hygroma colli cysticum congenitum. (Deutsche Zeitschrift f. Chirurgie, Bd. 64, Heft 4, 1902).

SCHMIT B. MARTIN, Ueber die Flimmercysten der Zungenwurzel und die drüsigen Anhänge des Ductus thyreoglossus. Jena, 1896.

SCHNITZER, Beit. z. casuistik der branchiogenen Fisteln und cysten. Wien, 1890.

SCUDDER, Kyste de la b. thyro-hyoïdienne. (Médical Progrès. Paris, 1898).

SMOLER F., Zur Kenntnis des papillären Cystadenoms der Schilddrüse. (Beiträge zur klin. Chirurgie, Bd. XXXIII, Hft. 2).

STRECKEISEN A., Beiträge zur morphologie der Schilddrüse. (Arch. für Anat. und physiol., C. III, Heft. 1, pag. 131, 1886; ou Wirchow's Archiv., Bd. C. III, S. 131-215, 1886).

SULICKA, Fistules et kystes congenitaux du cou; kystes et fistules du canal de Bochdalek. (Thèse, Paris 1893-94).

SULTAN, Zur Kenntniss des Halscysten und fistlen. (Deutsche Zeitschrift für Chirurgie, Bd. 48, Heft. 2-3, 1898).

TAPIL J., Tumeur de la region carotidienne. Cisto-adénome papillaire d'une thyroïde aberrante. (Archives provinciales de chirurgie, Nr. 8, 1903).

TERECHENKOV, Cisti branchiali multiloculari e adenocistomi delle ghiandole tiroidee accessorie (in russo). (Roussk. khirurg. arkh., XX, 1).

TERRIER F. et LECÈNE P., Les kystes branchiaux du cou à structure amiydalienne. (Revue de Chirurgie An. XXV, N. 12, pag. 757-770. Paris, 1905).

TILLAUX, Fist. thyro-hyoïdienne. (Progrès Médical, 21 Fév. 1885).

VRAU V., Des kystes thyro-hyoïdiens. (Gaz. des Hôp., 9 Nov. 1901).

VEDOVA (DALLA), Sulla presenza costante di nidi tiroidei nelle fistole mediane del collo. (Arch. della Società Ital. di Chir., Roma, 1900).

VERNEUIL et CLADO, De la prèsence des microbes dans les kystes dermoïdes. (France Méd., 1888).

VIGNARD et MOURIGNAND, Des tumeurs parotidiennes d' origine branchiale. (Arch. gén. de Méd., N. 35, 1904).

WEGNER, Arch. für Klin. Chir., 1877.

WHITACRE, Persistent thyreo-lingual duct. Complete branchial fistula. (Annals of surgery, Jan. 1903).

ZUCKERHANDL, Ueber eine bisher noch nicht beschriebene Drüse in der Regio suprahyoidea. Stuttgart, 1879.

Spiegazione delle figure.

TAVOLA I.

FIGURE 1 e 2. — Sezioni delle pareti di due cisti (osservazione III e IV), che dimostrano la presenza di grande quantità di vescicole tiroidee. Notevole nella fig. 2 l'abbondanza dei vasi sanguigni che conferiscono un aspetto angiomatoso alla parete.

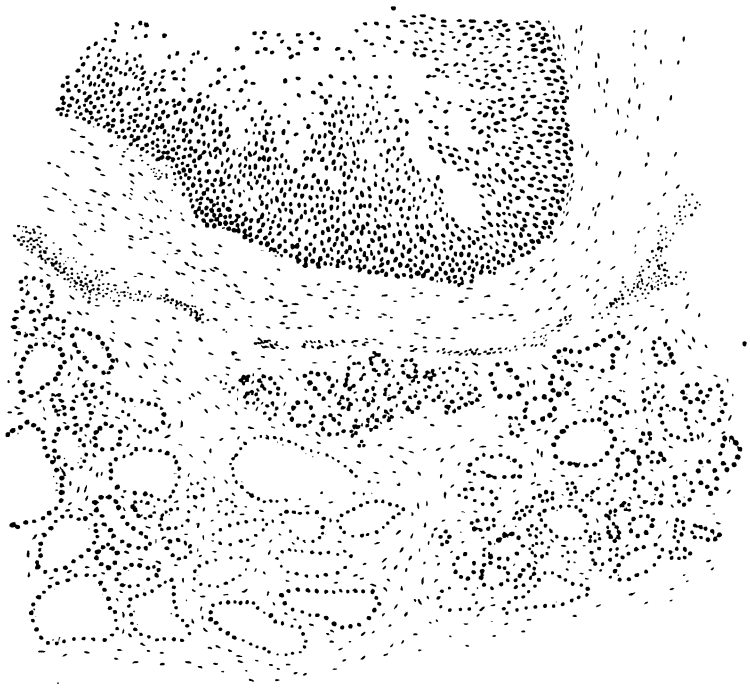
TAVOLA II.

FIGURA 3. — La parete cistica ha spessore ineguale nei varii punti (osservazione V). L'epitelio in gran parte caduto, si conserva più che altro a rivestire i setti incompleti che si spingono verso la cavità cistica. Le vescicole tiroidee che si vedono nella parete connettivale sono in gran parte atrofiche ed alterate.

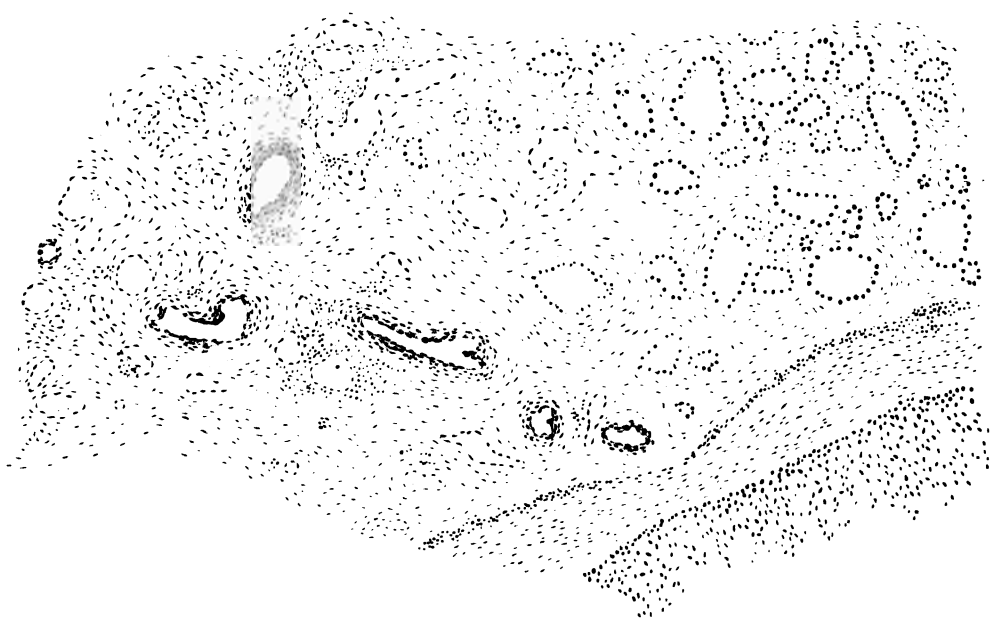
FIGURA 4 (Osservazione VII). — Cavità della ciste rivestita da epitelio cilindrico vibratile. Gruppi di vescicole tiroidee.

FIGURA 5 (Osservazione IX). — Ciste branchiale. Epitelio pavimentoso stratificato. Acini ghiandolari mucosi nelle pareti della ciste.

1.



2.



L. Lenzi ed A. Pellegrini — *Cisti congenite del collo.*

3.

4.

5.

L. Lenzi ed A. Pellegrini — *Cisti congenite del collo.*

[Dal Laboratorio della Clinica Medica di Firenze].

SULL'ELIMINAZIONE DELLA CALCE E DELLA MAGNESIA IN RAPPORTO AD ALCUNE FORME CLINICHE.

G. PIERALLINI, assistente.

La Chimica fisiologica c'insegna, che i tre o quattro grammi di acido fosforico i quali normalmente compaiono nelle urine di 24 ore di un uomo sano, si trovano per due terzi legati agli alcali (sodio e potassio) per un terzo alle terre (calce e magnesia). Questo rapporto di 1 : 2 fra i fosfati terrosi e gli alcalini si chiamò: *formula normale dei fosfati.* Una parte trascurabile di acido fosforico può essere legata alla glicerina ed in condizioni speciali all'ammoniaca.

Quest'acido fosforico delle urine deriva principalmente da quello introdotto con gli alimenti e dai fosfati che divengono liberi per il disfacimento dei tessuti nel loro ricambio organico. La nucleina e la lecitina sostanze così importanti e diffuse nel sistema nervoso centrale sono quelle che forniscono la maggior quantità di fosforo (1-2). È certamente in riguardo a quest'ultima considerazione, che il dosaggio del fosforo eliminato ed il rapporto fra le diverse specie dei fosfati, parvero sempre di interesse non dubbio, specialmente nelle malattie del sistema nervoso, e così si parlò ripetutamente di inversione della formula normale dei fosfati nelle malattie funzionali del sistema nervoso (isteria) e di una diminuzione nell'eliminazione del fosforo totale, e per conseguenza dei fosfati, in molte malattie nervose a base anatomica (*Vanni* e *Pons* (3), *Turner* (4),

Mendel (5) ecc.). Non è qui il caso di dare neanche una rapida scorsa alla ricca letteratura che nell' eliminazione del fosforo nelle diverse malattie esiste. In generale si può dire che quasi sempre fu presa di mira la determinazione totale di questa sostanza, trascurando la valutazione delle basi a cui esso si trovava legato, e ciò si comprende se si pensa alla scarsezza delle nostre cognizioni sulla funzione biologica di queste basi.

Dei quattro elementi la calce è in paragone degli altri, meno trascurata, forse perchè sebbene anche di essa fosse finora completamente oscura la funzione nell' organismo, altre considerazioni la imposero all' attenzione degli studiosi. Difatti essa forma i tre quarti del tessuto osseo, s' incontra in tutti i tessuti ed in tutti i liquidi dell' organismo, è indispensabile a tutti gli esseri viventi e basta sottrarre dal protoplasma (mediante l' acido ossalico) gli joni di calcio o immobilizzarli (mediante il citrato trisodico (*Sabbatani*)) perchè si verifichino alterazioni nella costituzione delle proteine (incoagulabilità del plasma sanguigno e muscolare, del latte, ecc.), nel metabolismo delle cellule e nelle funzioni di cui le cellule stesse sono capaci (*Galeotti* (6)). Una parte di queste cognizioni sono state stabilite da un tempo abbastanza lungo, e di là vennero gli studi sul modo di comportarsi dell' eliminazione della calce nelle malattie delle ossa (principalmente nella rachitide e nell'osteomalacia) e in molte malattie del sistema nervoso. Lo *Stefani* (7) per parlare di uno degli ultimi, determinò la calce nelle urine di ammalati di mente e dalle conclusioni dei lavori precedenti, che egli riassume si vede che i resultati a cui la maggior parte di questi studi condussero sono in generale assai incerti e poco concludenti.

Come accennai sopra in questi ultimi anni il *Sabbatani* (8) con una serie di interessantissime memorie, ha risollevato l' argomento della *funzione biologica del calcio nell' organismo*, venendo dalle sue esperienze alla conclusione precipua ed importantissima, che *questa sostanza eserciterebbe un' azione moderatrice sulla funzione della sostanza nervosa.* La funzione moderatrice di questo corpo il *Sabbatani* l' avrebbe dimostrata osservando il sopravvenire di fenomeni d' eccitazione, dopo l' immobilizzazione del Ca^{++} del tessuto nervoso. Questa immobilizzazione si potrebbe ottenere in

presenza del citrato trisodico applicato direttamente sulla corteccia cerebrale, sul midollo e sui nervi.

Lo *Stefani* nelle sue ricerche cliniche non ci offre alcun dato sicuro che si possa mettere in rapporto alcuno con questa funzione moderatrice del calcio, anzi quest' A., sapendo, come aveva osservato il *Cavazzani A.* (10) che le rane avvelenate con ossalato potassico, in modo da presentare incipiente paralisi muscolare di origine centrale, potevano rimettersi completamente, quando si fossero subito curate con iniezioni di cloruro di calcio, tendeva a dimostrare un' azione eccitante, piuttosto che depressiva di questa sostanza; e la somministrava quale mezzo curativo per aiutare il libero svolgimento dei fenomeni psichici in casi di ritardo psichico, e per agevolare fenomeni di risveglio. L' eliminazione della calce egli la trovava accresciuta in tutte le forme mentali indipendentemente dalla loro natura, aumento accompagnato sempre da un profondo turbamento psichico, e da potersi ritenere l' espressione dell' accresciuto lavoro mentale. È vero che lo *Stefani* lavorava in condizioni disgraziatissime, poichè gli ammalati di mente che erano sottoposti alle ricerca, quasi sempre emettevano scarsa quantità d' urina e talvolta assumevano pochi alimenti, talchè egli doveva tener conto di « *una quantità relativa della calce e della magnesia, calcolata in modo approssimativo, in rapporto alla somma delle sostanze solide dell' orina stessa.* » Questo artificio per tentare di farsi un'idea di quello che la quantità di urina avrebbe dovuto verosimilmente essere, toglie certamente molto del loro valore alle cifre che l' A. ci espone.

Audenino e *Bonelli* (31) riscontrarono una diminuzione dei fosfati terrosi nelle urine dei pazzi morali, dei delinquenti nati e degli epilettici. La somministrazione di composti di calcio per via gastrica avrebbe secondo questi AA. un valore curativo in queste malattie. Secondo *Linguerri* (30) l' acqua di calce aggiunta al latte avrebbe un valore curativo negli epilettici.

Prima dello *Stefani* il *Mairet* (11) aveva trovato aumento dei fosfati terrosi in seguito al lavoro mentale, talchè emetteva l' ipotesi che il cervello durante il lavoro elimini fosfati terrosi ed assorba fosfati alcalini. Il *Marro* (12) aveva trovato aumentata la calce nella lipemania, *Turner* (13) aveva constatato una diminu-

zione costante della calce delle urine in molti casi di demenza paralitica, *Zülzer* (14) l'aveva trovata aumentata nella tabe dorsale, *Toralbo* (15) in sei casi di malattie nervose trovò in complesso un leggero aumento della calce, specialmente nella Corea. Nell'*epilessia* quest' A. avrebbe veduto che i fosfati terrosi aumentano dopo l'accesso convulsivo per poi tornare a diminuire se gli accessi si ripetono numerosi, *Lepine* (16) trovò la calce aumentata in un caso di tumore cerebrale, *Fürbringer* (17) in un altro di mielite trasversa; al contrario *Scheteling* (18) crede che un aumento di eliminazione dei fosfati terrosi e della calce nelle malattie del sistema nervoso, non sia dimostrato e sopratutto *inverosimile*. Le medesime ricerche furono fatte in diverse infezioni acute (*Senator, Zülzer, Maragliano, Scheteling),* nella tubercolosi polmonare cronica *(Senator)*, e nelle prime specialmente parve prevalere una diminuzione della calce specialmente nel tifo (*Scheteling*). Anche nelle *rachitide* e nell'*osteomalacia* i dati finora esposti da diversi autori sono assolutamente contradittorii.

* * *

Tanto la Ca come la Mg sono contenute negli alimenti in parte in combinazione organica (latte, torlo d'uovo, semi di piante), in parte come sale inorganico (fosfato e carbonato); alcuni cibi, come il latte sono ricchissimi di Ca, altri, come le carni ne contengono scarsissima quantità.

Questa tabella tolta dal *C. v. Bunge* (*Lehrbuch der Phys. u. Path. Chemie*, S. 93) lo dimostra

Alimenti	Quantità in gr. su 100 parti di sostanza secca	
	CaO	MgO
Carne di bue	0. 029	0. 152
Legumi	0. 065	0. 240
Patate	0. 100	0. 190
Albumina d'uovo	0. 130	0. 130
Pisolli	0. 137	0. 220
Latte di donna	0. 243	0. 050
Latte di vacca	1. 510	0. 200
Torlo d'uovo	0. 380	0. 060

In un litro di *latte di vacca* sono contenuti in media gr. 1,70 di CaO e gr. 0,21 di MgO.

Il *pane* è pure ricchissimo di Ca; il pane ordinario di grano contiene circa gr. 0,2374 CaO su 100 grammi (*König*).

Anche dall'accenno di queste poche cifre si comprende subito che la quantità di Ca che ogni individuo introduce giornalmente con gli alimenti deve per forza essere soggetta ad oscillazioni notevolissime. Per esempio un ammalato sottoposto alla dieta lattea, il quale consumi 3 litri di latte al giorno, e 300 grammi d'acqua di calce la quale contiene gr. 1,3 CaO per litro, introduce l'enorme quantità di gr. 5,49 CaO al giorno.

Questa dieta è quella che certamente fornisce la massima quantità di Ca; ma anche in tutte le altre diete entrano altri elementi (il pane, i farinacei in genere, l'acqua stessa) che fanno salire spesso a 2 o 3 gr. la quantità di CaO giornalmente ingerita.

Invece, come vedremo meglio poi, la quantità di CaO che si trova nelle urine di 24 ore di un uomo sano rappresenta appena il 5–10 °/₀ di quella introdotta mentre una quantità molto maggiore si trova nelle feci, e questa, secondo i più, risulta: *della parte non assorbita e di quella escreta per la parete intestinale che è l'organo elettivo di escrezione della CaO.*

Questo fatto che la Ca assorbita trova poi due vie d'uscita per abbandonare l'organismo (l'intestino ed i reni) viene generalmente ammesso dai fisiologi (*Voit* (19), *Tereng* e *Arnold*, *Müller* (20), *Forster* (21), *Hoppe-Seyler* (22)) e ciò in base a che le feci rimangono cariche di calcio durante il digiuno, e perchè nelle feci di un cane nutrito costantemente con carne si trova sempre più CaO di quello che la carne somministrata non ne contenesse. Ciò complica evidentemente in un modo straordinario le ricerche sul ricambio organico della calce. Neanche la quantità di Ca che compare nell'urina è ben sicuro da qual fonte provenga: *Scheteling* vide che la Ca dell'urina diminuiva straordinariamente durante il digiuno e concludeva che *per lo meno una gran parte* della calce dell'orine deve esser dovuta a quella assorbita con gli alimenti, *Cetti* (23) invece, nel laboratorio del *Munk*, vide aumentare la calce delle urine col digiuno; al quarto ed al quinto giorno si avevano quantità maggiori che al primo, il che faceva credere all'A. che

la calce provenisse dalle ossa. Anche *Sadowen* (24) osservava pure nel digiuno il medesimo fatto.

Queste difficoltà non sembrano esistere per la magnesia, la quale contenuta in minor quantità negli alimenti passa poi quasi tutta nelle urine, riscontrandosene solo una piccola parte, insieme con la Ca, nelle feci.

La Ca e la Mg compaiono nelle urine sotto forma di fosfato di calce e fosfato di magnesia e vi rimangono disciolti finchè le urine sono acide. Alcalinizzando l'urina con l'ammoniaca i fosfati terrosi precipitano totalmente, talchè filtrando e poi bruciando il filtro e calcinandone il contenuto, si può pesare la quantità totale dei fosfati terrosi dell'urina sotto la forma di fosfato di Calce $Ca_3 (P\ 0_4)_2$ e pirofosfato di magnesia ($Mg_2\ P_2\ 0_7$). Questa quantità totale dei fosfati terrosi raggiunge una media di gr. 0,941-1,012 (*Neubauer* 25)) dei quali su 100 parti, 33 sarebbero dovute al fosfato di calce e 67 al fosfato di magnesia.

La media giornaliera del fosfato di calce emessa raggiungerebbe, sempre secondo *Neubauer*, gr. 0,31-0,37 i quali corrisponderebbero a gr. 0,172-0,205 CaO, e per conseguenza per il fosfato di magnesia si avrebbe una media giornaliera di gr. 0,64 pari a gr. 22,8 MgO.

Il *Bunge* (26) ci dà delle cifre che si scostano sensibilmente da quelle suesposte:

CaO = gr. 0,328	a dieta animale	nelle urine di	24 ore
CaO = gr. 0,389	a dieta vegetale	»	»
MgO = gr. 0,294	a dieta animale	»	»
MgO = gr. 0,139	a dieta vegetale	»	»

cioè per la Ca una media giornaliera sensibilmente più alta.

Il *v. Noorden* si mantiene entro queste cifre

CaO = gr. 0,15-0,35 } medie fisiologiche nelle
MgO = gr. 0,20-0,30 } urine di 24 ore.

Il *Senator* da per la calce

CaO = gr. 0,20-0,35

Il *Toralbo:*

$$CaO = gr.\ 0,20$$

Sommando tutte queste cifre si viene ad avere per la calce una media di

$$CaO = gr.\ 0,25.$$

Per la *magnesia* abbiamo veduto che il *Neubauer* dà una media giornaliera di gr. 22,8 MgO, e gli altri autori delle cifre che a questa si accostano; però su di questa, le ricerche sono assai meno numerose, e nulla si sa di preciso del suo ricambio organico e tanto meno della sua funzione biologica.

* * *

In tutte le ricerche da me sopra rapidamente accennate sull'eliminazione della calce per le urine nelle diverse malattie, non è stato mai tenuto conto di due dati che non possono non essere importanti: ossia della quantità di Ca giornalmente ingerita, e di quella emessa per le feci; cioè non è stato neanche approssimativamente tentato lo studio del ricambio organico di questa sostanza nelle diverse malattie. E poichè neanche le esperienze sul digiuno di *Scheteling* e *Cetti* avevano chiarito sicuramente l'origine della calce nelle urine, poichè l'uno l'attribuiva tutta agli alimenti, l'altro piuttosto al ricambio organico del tessuto osseo, rimane così tutt'ora a decidere, se i valori diversi trovati nelle diverse malattie, non fossero da attribuirsi alla differenza nella dieta o piuttosto alla natura delle malattie.

Intanto *Soborow* aveva trovato un aumento notevole della Ca nelle urine di due uomini sani, ai quali insieme al cibo somministrava 8-10 gr. di creta al giorno. La quantità della Ca dell'urina era salita da gr. 0,29 CaO a gr. 0,98 CaO.

Il *Perl* confermava questo fatto esperimentando negli animali; perciò fu sempre ritenuto che il Ca introdotto dovesse, per lo meno, avere una certa influenza su quello eliminato per le urine, ma di questo, come dicevo, non fu mai tenuto conto nelle cifre che si

affermarono come patologiche nelle diverse malattie. Perciò queste mie ricerche, le quali ebbero per scopo precipuo il tentativo di vedere se la Clinica potesse fornire qualche nuovo dato pro o contro le moderne teorie sulla funzione biologica del calcio, specialmente per il sistema nervoso, mi parve dovessero tener di mira tre punti non ancora considerati nei lavori precedenti:

1° tener conto della dieta per constatare almeno in modo molto approssimativo, se il variare di essa portasse delle alterazioni notevoli nell'emissione della calce per le urine, indipendentemente da altri fattori;

2° calcolare, quando fosse possibile, anche la parte emessa con le feci;

3° continuare le ricerche nel medesimo ammalato per un periodo di tempo, il più lungo possibile, per accertare gli eventuali cambiamenti che potessero avvenire nella quantità di Ca e Mg emesse, insieme col mutamento o con la stazionarietà della sindrome Clinica.

Per ottenere questo credetti utile far prima alcuni dosaggi della calce nei diversi alimenti somministrati dall'ospedale, ed ecco le cifre medie da me ottenute:

Un litro di latte di vacca gr. 1,50 CaO e gr. 0,18 MgO; un litro di brodo gr. 0,110 CaO e traccie minimali MgO; su 100 gr. di pane gr. 0,260 CaO e gr. 0,020 MgO; su 100 gr. di pasta da minestra gr. 0,08 CaO.

(*König*) *1 uovo* contiene in media gr. 0,079 CaO e gr. 0,006 MgO. *La carne di manzo* (*König*) gr. 0,033 CaO e gr. 0,032 MgO su 100 gr. di carne.

(*G. Roster*) Acqua di Firenze CaO gr. 0,084 e MgO gr. 0,02 per litro.

Infuso di caffé, su 100 gr. di caffè tostato gr. 0,4238 CaO e gr. 0,652 MgO. In 1 litro di infuso CaO gr. 0,244.

Acqua d'Uliveto $CaCO^3$ gr. 1,269 per litro = gr. 0,710 CaO.

Negli ammalati mantenuti a dieta di latte il calcolo dell'introduzione della Ca e della Mg è assolutamente esatto; negli altri ricoverati che usufruivano d'un vitto ordinario misto, non posso garantire la medesima esattezza ma sibbene di una notevole approssimazione essendo ordinariamente il vitto così composto:

Brodo 900 cgr., pasta da minestra 100 grammi, pane 400 gr., vino 200 gr., carne 150 gr., caffè infuso 400 gr.

Calcolando con le cifre suesposte, questo vitto corrisponde ad una somministrazione giornaliera di gr. 1,360 CaO e gr. 0,15-0,16 MgO.

Come si vede nella dieta mista ci allontaniamo di molto dalle cifre che si trovano nella dieta lattea, e se vorremmo trarre delle conclusioni sull' influenza dell' alimentazione ci atterremo di preferenza a questi limiti estremi.

* * *

Poche parole basteranno ad accennare nelle linee generali il metodo impiegato per le determinazioni delle Ca e della Mg nelle urine e nelle feci, metodo che fu eseguito a seconda delle norme precisamente e diffusamente indicate dal *Neubauer* (Bestimmung des Kalks und der Magnesia s. 461-464).

Urine. — Di tutta l' urina delle 24 ore acidificata prima con qualche goccia di HCl e filtrata, si prendevano due porzioni di 200 cm. in 2 bicchieri.

a) Nel primo bicchiere alcalinizzando fortemente con ammonica e lasciando a sè per 24 ore, precipitavano tutti i fosfati terrosi i quali filtrati, seccati e bruciati venivano pesati nel grogiuolo allo stato di fosfato di calcio e pirofosfato di magnesia.

b) Nel secondo bicchiere, con l' aggiunta di ossalato d' ammonio in eccesso ed acetato di soda, nel bagno maria dopo 12 ore si aveva la precipitazione completa della Ca sotto forma di ossalato di calcio. L' ossalato di Ca filtrato seccato e calcinato fortemente fino al peso stabile si mutava in CaO che veniva pesato.

È da ricordare che 1. p. di CaO è uguale a 1,845 p. $Ca_3 (PO_4)_2$ fosfato di calce. Avute dunque le due cifre: quella dei fosfati terrosi totali e quella da CaO, contenuti nelle urine prese in esame, moltiplicando la cifra del CaO per 1,845 e sottraendo questo prodotto dalla cifra dei fosfati terrosi totale, si aveva per differenza la cifra del pirofosfato di magnesia ($Mg_2P_2O_7$) di cui 100 parti equivalgono a 36,266 p. di MgO.

Feci. — Queste venivano completamente essiccate sul bagno maria in una capsula e poi pesate; un campione di due o tre grammi era calcinato in un grogiolo di porcellana e le ceneri pure che si ottene-

vano, venivano disciolte in una soluzione concentrata di acido cloridrico, allungando poi con acqua distillata fino ad avere una soluzione perfettamente limpida. Si alcalinizzava poi il liquido con ammoniaca finchè precipitava una leggera nubecola che riacidificando poi leggermente con qualche goccia di acido cloridrico scompariva di nuovo. Così preparato il liquido era pronto per determinare la CaO come in b).

Nel liquido filtrato da questa prima operazione, alcalinizzando forte con l'ammoniaca si otteneva la precipitazione della magnesia allo stato di fosfato ammonio-magnesiaco, che raccolto in un filtro e lavato veniva poi anche esso calcinato nel grogiuolo di platino e pesato come *pirofosfato di magnesia*.

Le quantità di CaO che ad operazione finita si riscontrano in 2 o 3 grammi di feci, sono talmente grandi, che si può dire questa una determinazione grossolana, dove un errore anche di qualche centigrammo non ha nessuna importanza. Basta pensare che in 40 o 50 grammi di feci secche si possono trovare 6 o 7 grammi di CaO, per persuadersi di questo. Ma anche per le urine, il metodo condotto con cautela può andare esente dall' appunto, che spesso si fa a questo genere di ricerche, per le quali si dice che un errore anche piccolo di tecnica può, moltiplicato, portare poi a differenze grandi.

Vediamo in un esempio quel che avviene in un caso che si può ritenere come normale. Adoprando 200 ccm. di urina per la determinazione, ammettendo che la quantità media totale delle urine di 24 ore di un uomo sano sia di 1500 ccm. e che quest' urina contenga 1 gr. di fosfati terrosi e che in essi siano contenuti gr. 0,25 di CaO, procedendo alla determinazione quantitativa di queste sostanze, giusta il metodo da me impiegato, nella prima operazione (a) raccoglieremo nel filtro e poi peseremo nel grogiuolo gr. 0,133 di fosfato t. t. e nella seconda operazione (b) avremo come resultato finale gr. 0,033 CaO. Queste non sono cifre talmente piccole che anche un errore di qualche milligrammo possa avere grande importanza, tanto più che la cifra per cui questo ipotetico errore verrebbe moltiplicato non è troppo alta. In questo caso bisognerebbe moltiplicare per 7,5, spesso dobbiamo moltiplicare per un numero più basso, raramente per uno maggiore. In tali condizioni uno sbaglio di alcuni milligrammi potrebbe condurre al massimo alla differenza di qualche centigrammo e questa non è tale che se ne possa tener conto in modo da trarne alcuna conclusione. Come vedremo poi se dovremo dare importanza a qualche dato, questo sarà quando le cifre raggiungono il doppio, il triplo del normale, o viceversa, scemano della metà o si riducono quasi a zero.

Gli errori d' apprezzamento sono tanto poco possibili per chi fa una serie di ricerche numerose, che io direi si può giungere a controllare anche all' ingrosso o ad occhio i resultati del calcolo. Se la cifra alla fine dell' operazione verrà in modo abnorme grande o piccola o se si aggirerà intorno al normale si può quasi con sicurezza prevedere quando si conosce la quantità dell'urina e si ha dinanzi il precipitato che si è formato nel vaso dopo le prime operazioni. Dal volume di questo precipitato molto leggero, fioccoso e per conseguenza relativamente voluminoso, l'occhio esercitato può già farsi un' idea approssimativa del resultato ultimo e spesso infatti questo corrisponde all' incirca a quanto era preveduto.

Questi apprezzamenti sul metodo ho dovuto farli perchè sulla poca attendibilità di questi dati, ottenuti si dice con quantità molto piccole, si basa l' obiezione che viene più generalmente fatta per prima a questo genere di ricerche. Questo non è vero : e operando con cautela, le cifre che si ottengono debbono avere il loro valore.

1ª ricerca.

Per primo espongo i valori della calce e della magnesia trovati nelle urine di un individuo normale mantenuto durante tre giorni ad un vitto corrispondente su per giù per quantità e qualità a quello che ho indicato come vitto ordinario dell'ospedale.

Tabella I — Urine.

Diagnosi	Data	Quantità dell'urine in cmc.	Fosfati terrosi totali in gr.	CaO totale in gr.	$Mg_2P_2O_7$ in gr.
Individuo normale	7 maggio 1903	1350	0. 810	0. 320	0. 222
	8 » »	1500	0. 920	0. 310	0. 350
	9 » »	1500	0. 970	0. 290	0. 437

Come si vede dalle cifre della Tabella I, le quantità di Ca e di Mg da me trovate nelle urine di un uomo sano mantenuto a dieta mista carnea e vegetale (la quale equivale a circa gr. 1,360 CaO e gr. 0,15 MgO al giorno) corrispondono a quelle indicate dalla

maggior parte dei fisiologi sopra citati. Se mai, dove la differenza appare abbastanza notevole è per la magnesia, cioè le mie cifre sono sensibilmente più piccole di quelle enunciate dal *Neubauer* che al fosfato di magnesia delle urine assegna una media giornaliera di gr. 0,64. Questo avviene evidentemente perchè egli calcola che su 1 gr. di fosfati terrosi totali, soltanto gr. 0,17–0,20 siano rappresentati da CaO, mentre tutti gli altri autori riferiscono per la calce cifre un po' più alte (0,20–0,25 gr. CaO).

* * *

Faccio seguire una II Tabella dove sono esposte le cifre trovate nelle urine di ammalati i quali non presentavano alcun fenomeno degno di nota da parte del sistema nervoso. Tutti questi ammalati si trovavano ad aver già passato da un pezzo il periodo acuto della loro malattia, ed erano tutti senza febbre. (V. Tab. II).

Come si vede dalla Tabella, i fosfati terrosi e separatamente la Ca e la Mg delle urine di questi ammalati, appaiono in quantità che si possono dire fisiologiche.

Oscillano fra un minimo di 0,20 CaO (VI) ed un massimo di 0,36 CaO (I). Si potrebbe notare che la massima quantità della calce nelle urine si riscontra appunto in un individuo (I) che più di tutti gli altri 5 ne assumeva con gli alimenti; però la differenza in più è appena di 4 centigrammi, in confronto del V caso che di CA ne ingeriva appena la metà. Inoltre si vede che la cifra più piccola della calce delle urine si ha nel caso VI (gr. 0,20 CaO), in cui negli alimenti si hanno gr. 1,60 CaO, mentre una cifra relativamente alta si ha come si è detto nel III caso, in cui l'introduzione della calce con gli alimenti era minore (gr. 1,36 CaO). Il II, il III e IV caso che avevano un'alimentazione sensibilmente uguale presentano nelle urine una differenza da gr. 0,21 a 0,31 CaO.

* * *

Per il caso seguente il cui studio è dettagliatamente esposto nella Tabella III, faccio precedere poche notizie cliniche, come lo farò d'ora innanzi solo per i casi più a lungo seguìti, e che possono presentare un interesse relativamente maggiore.

Tabella II.

Diagnosi	Data	Urine				Vitto	MgO e CaO degli alimenti in gr.
		Quantità dell'urine in cmc.	Fosf. t. t. in gr.	CaO in gr.	$Mg_2 P_2 O_7$ in gr.		
I. Num. 18, D., pleurite.	15 gennaio 1902	2000	0. 920	0. 360	0. 258	Latte 2000 cmc. 2 minestre 2 uova	gr. 3. 32 CaO gr. 0. 39 MgO
II. Num. 49, D., tub. addom.	26 aprile 1903	700	0. 413	0. 210	0. 027	Vitto ordinario	gr. 1. 36 CaO gr. 0. 15 MgO
III. Num. 22, D., pleurite.	18 febbraio 1903	1500	1. 03	0. 310	0. 460	Vitto ordinario	»
IV. Num. 49, D., vizio di cuore compensato.	3 marzo 1903	2000	1. 20	0. 295	0. 658	Vitto ordinario	»
V. Num. 50, D., reumatismo poliarticolare.	20 gennaio 1903	700	0. 700	0. 326	0. 101	Latte 1000 cmc. 2 uova Brodo 800 gr.	gr. 1. 72 CaO gr. 0. 20 MgO
VI. Num. 13, U., reumatismo articolare.	16 aprile 1902	850	0. 917	0. 204	0. 542	Latte 1000 cmc. Brodo 500 Acqua d'Uliveto 500	gr. 1. 60 CaO gr. 0. 20 MgO

S. M., N. 44, D. *Paraplegia degli arti inferiori di natura isterica.* — La paziente, una donna di 27 anni, maritata, nulla di notevole presenta nel gentilizio. Ha sofferto di anemia verso i 18 anni, ed a 25 anni, maritata, nel 1° anno di matrimonio ha avuto due aborti. Da due anni dopo un trauma psichico ha sofferto ripetutamente di accessi convulsivi, diagnosticati dal medico come attacchi isterici.

Da 15 giorni (al suo ingresso in Clinica, 9 dicembre 1901) dopo uno spavento, essendo stata di notte rincorsa da un male intenzionato, soffre della presente malattia che consiste in *una paraplegia flaccida degli arti inferiori.*

Nei due arti che restano abbandonati sul letto esiste diffusa in tutta la loro superficie dal piede fino all'inguine una *zona di anestesia a manicotto.* I riflessi rotulei sono bilateralmente esagerati.

Riflesso congiuntivale e faringeo aboliti.

Spiccato il punto ovarico e il mammario a sinistra.

Campo visivo ristretto bilateralmente.

Decorso. — Con poche applicazioni di correnti faradiche l'ammalata migliora e poi guarisce completamente.

Le ricerche sono divise in 2 periodi: In un primo periodo che va dal 15 al 22 dicembre, durante il quale l'ammalata era paraplegica, immobile a letto; l'eliminazione dei fosfati, presentò questi estremi: fosforo terroso totale = gr. 0,82–gr. 1,540, CaO = gr. 0,35–0,42, $Mg_2 6_2 0_7$ = gr. 0,12–0,755.

In un 2° periodo che va dal 2 al 24 gennaio 1902 si sono avute queste altre oscillazioni: Fosfati terrosi totali = gr. 0,825–gr. 1,221, CaO = gr. 0,27–gr. 0,42, $Mg_2P_2O_7$ = gr. 0,316–gr. 0,592.

Nel 1° periodo l'eliminazione dei fosfati dimostra dunque una maggiore irregolarità, più spiccata per il fosfato di magnesia che per la calce, le cui cifre sono però tutte piuttosto alte.

Nel 2° periodo l'eliminazione dei fosfati terrosi tende a regolarizzarsi e le cifre della Ca mostrano una tendenza a diminuire, come specialmente appare nel periodo degli ultimi 3 giorni, dopo i quali la paziente venne congedata completamente guarita.

In complesso nell'eliminazione della Ca nelle urine spicca una notevole regolarità di eliminazione, avendosi come massima differenza, 0,277–0,427, ciò malgrado il mutamento periodico dell'alimentazione.

Negli ultimi 3 giorni al solito vitto ordinario fu aggiunto

quotidianamente 1 gr. di fosfato di calce diviso in 4 prese; *quest'aggiunta non influenzò per nulla nè i fosfati terrosi totali nè la calce delle urine*, nelle quali apparve anzi una lieve diminuzione in confronto a tutti gli altri periodi.

Feci. — La calce che si trova nelle feci dal 21 dicembre al 13 di gennaio si può dire che rappresenta, meno un leggero risparmio, la differenza fra la quantità ingerita con gli alimenti e quella emessa per le urine. Lo scarico che avviene per l'intestino si fa evidentemente non con quella regolarità che si riscontra nelle urine, ma in maniera molto più irregolare. Nel nostro bilancio colpisce piuttosto il notevole risparmio che si osserva negli ultimi giorni e che diviene evidentissimo, quando si somministrò il fosfato di Ca in sostanza.

Parrebbe proprio che in questo periodo i 3 gr. di fosfato di calce equivalenti a gr. 1,65 CaO fossero stati completamente assorbiti e risparmiati nell'organismo. È qui da notare che alla fine di ogni periodo di osservazione l'intestino veniva accuratamente lavato, per cui non è da credere che questa quantità possa essere rimasta indietro.

È forse in questa maggiore facilità di essere assorbiti e ritenuti che si fonda la proprietà terapeutica di questi preparati?

Tavola

Diagnosi	Data	Urine			
		Quantità dell' urine in cmc.	Fosf. t. t. in gr.	CaO tot. in gr.	$Mg_2P_2O_7$ in gr.
S. M. di anni 27 N. 44, D. Paraplegia isterica.	15 dicembre 1901	850	1. 067	0. 356	0. 414
	20 » »	1. 850	1. 540	0. 427	0. 755
	21 » »	1. 820	0. 825	0. 383	0. 121
	22 » »	1. 050	0. 890	0. 409	0. 138
	2 gennaio 1902	1. 820	1. 106	0. 427	0. 321
	3 » »	1. 450	1. 132	0. 408	0. 382
	12 » »	1. 650	1. 023	0. 330	0. 416
	13 » »	1. 400	1. 156	0. 336	0. 538
	14 » »	1. 300	0. 949	0. 341	0. 322
	15 » »	1. 500	1. 090	0. 405	0. 345
	15-21 » »	—	—	—	—
	21-22 » »	1. 100	0. 946	0. 319	0. 363
	23 » »	750	0. 825	0. 277	0. 316
	24 » »	1. 850	1. 221	0. 342	0. 592

* * *

Poichè nel caso precedente, all'infuori di un certo aumento della calce della urine, rilevabile nel 1° periodo d'osservazione, niente altro di anormale parve risultare, si può ritenere che quel bilancio della calce si avvicinasse di molto a quello che potrebbe offrire un individuo normale. Perciò mi parve interessante contrapporgli la ricerca fatta su qualche caso in cui l'assorbimento e l'eliminazione di questa sostanza dovesse ritenersi *a priori* alterata. Siccome l'intestino è riconosciuto generalmente come il principale emuntorio dei sali di calce, era da credersi, che in una malattia

III.

Feci			Vitto	CaO degli alim. in gr.	MgO degli alim. in gr.	Assorbim. dell' CaO in gr.	Bilancio della Ca in gr.
Quantità alle feci in gr.	CaO tot. in gr.	$Mg_2P_2O_7$ in gr.					
—	—	—	Vitto ordinario	1. 36	0. 15	—	—
—	—	—	» »	»	0. 15	—	—
—	—	—	2 litri latte, 2 uova	3. 15	0. 36	0. 97	+ 0. 10
95	3. 659	0. 218	1 litro latte, 2 uova	1. 57	0. 19		
—	—	—	Vitto ordinario	1. 36	0. 15	2. 04	+ 0. 56
55	2. 600	1. 020	» »	»	»		
—	—	—	» »	»	»		
43	0. 808	0. 606	» »	»	»		
—	—	—	Latte 1500 cm., 3 uova	2. 46	»	2. 13	+ 1. 39
78	2. 792	0. 109	» »	2. 46	»		
—	—	—	Vitto ordinario più 1 grammo al giorno di fosfato di Ca = gr. 0,55 CaO	1. 91	»	—	—
—	—	—		»	0. 15	3. 21	+ 2. 29
—	—	—		»	0. 15		
65	2. 514	0. 890		»	0. 15		

che lede quest'organo in modo piuttosto esteso, quest'alterazione del ricambio dovesse avverarsi, e perciò, sotto questo punto di vista, presi in esame 2 casi di tifo il cui studio è riferito nella Tabella IV.

Caso I. — M. P., ragazza di 18 anni. Si ammalò con febbre il 25 marzo, dopo un breve periodo prodromico di malessere.

Entrò in Clinica il 4 aprile con una febbre a tipo remittente che durò dal 4 al 24 aprile. Fu diagnosticata per febbre tifoide, presentando essa tutti i sintomi caratteristici, roseola, milza grossa, reazione di *Widal* positiva, ecc. La malattia ebbe un decorso mite senza alcuna complicazione.

Nel primo periodo che va dal 9 al 13 aprile, trovandosi la paziente nel terzo settenario della sua malattia, la febbre oscillava fra 37° e 39°,4; l'intestino era piuttosto torpido *prevalendo la stitichezza*, ed essendo necessario un clistere (acqua bollita semplice) per avere le feci. L'alimentazione, come lo dimostra la tabella era costituita esclusivamente da latte.

In questo tempo i fosfati terrosi totali delle urine sono rappresentati da cifre molto più basse della media normale e questo tanto per il fosfato di calce che per il fosfato di magnesia. D'altronde, durante i 5 giorni che furono gli ultimi del 3° settenario, avviandosi l'ammalata ad un miglioramento progressivo, si notò anche nell'eliminazione di queste sostanze un graduale piccolo aumento.

Al 5 maggio quando la paziente è sfebbrata da 10 giorni, mantenendosi i fosfati terrosi totali delle urine sempre piuttosto scarsi, la calce invece dà una cifra presso a poco normale. Il 22 dello stesso mese con vitto ordinario si ha: fosfati terrosi totali = 0,97 gr. (normale) CaO = gr. 0,37 (cifra piuttosto alta).

Nelle feci del 1° periodo si trova, si può dire, la differenza fra la Ca ingerita e quella emessa per le urine, meno una certa quantità che darebbe un risparmio di gr. 0,59 CaO al giorno. Un risparmio minore + 0,14 CaO si nota il 5 maggio, una perdita addirittura sorprendente si mostra il 22 maggio, quando la paziente era già a vitto ordinario ossia completamente ristabilita.

Caso II. — C. O., di anni 18, calzolaio, entra in Clinica il 21 febbraio 1902 essendo ammalato fino dal 4 del medesimo mese con dolor di capo, inappetenza, diarrea e febbre. Al suo ingresso nell' ospedale fu constatato 40,1 di temperatura, milza grossa, prova di *Widal* positiva, sintomi di bronco polmonite basilare bilaterale al torace posteriore.

Nella prima quindicina di marzo la febbre aveva ceduto e tutto faceva prevedere prossima la convalescenza quando al 20 marzo si inizia una recidiva di tifo con temperatura continua fra 39 e 40°.

È in questo periodo che è stato fatto lo studio del ricambio della calce.

Ai primi d' aprile la febbre è notevolmente decresciuta e divenuta remittente. Verso il 20 aprile è in piena convalescenza.

Qui come nell' altro caso, nel periodo che va dal 25 al 28 marzo *spicca una notevolissima scarsità di fosfati terrosi nelle urine* avendosi circa un quarto del normale, mentre nei due giorni del mese seguente (8-9 aprile) le cifre si sono di molto rialzate specialmente per quel che riguarda il fosfato di calce.

Viceversa nelle feci si trova una quantità *enorme* di calce, tale, che l' ammalato pure ingerendo una quantità notevole di questa sostanza con la dieta lattea, nonostante emette con le feci più Ca di quella che non ne ingerisca, l'assorbimento è rappresentato da cifre negative, e per il bilancio della Ca si trova continuamente in perdita.

In un punto dunque questi 2 casi concordano completamente l' uno con l' altro, cioè per quello che riguarda l' eliminazione della calce nelle urine; da essi si può concludere che:

Durante un' infezione tifica i fosfati terrosi totali in generale e il fosfato di calce in particolare si trovano notevolmente diminuiti nelle urine; col migliorarsi delle condizioni dell' intestino, questa deficenza tende gradualmente a scomparire.

Se la lesione dell' intestino è grave come si poteva supporre che fosse, nel caso II°, si può avverare che per le feci si scarichi una quantità di calce anche maggiore di quella ingerita con gli alimenti, sì che nel bilancio l' ammalato si trovi in continua perdita di questa sostanza.

Vedremo in seguito in raffronto con altri fatti quali deduzioni si possano trarre da questa circostanza.

Tab

Nome e diagnosi	Data	Urine				Feci		
		Quantità in cmc.	Fosf. terr. totale in gr.	CaO totale in gr.	$Mg_2P_2O_7$ totale in gr.	Quantità in gr.	CaO totale in gr.	$Mg_2P_2O_7$
M. S., febbre tifoide.	9 Aprile 1902.	400	0. 200	0. 084	0. 049	4. 75	0. 498	0.
	10 Aprile 1902.	1050	0. 279	0. 136	0. 020	7	0. 784	0.
	11 Aprile 1902.	900	0. 343	0. 153	0. 062			
	12 Aprile 1902.	1000	0. 356	0. 163	0. 057	60	2. 160	1.
	13 Aprile 1902.	1000	0. 400	0. 184	0. 062			
	5 Maggio 1902.	1150	0. 583	0. 279	0. 070	65	2. 800	0.
	22 Maggio 1902.	2300	0. 959	0. 375	0. 269	52	4. 364	0.
C. O., febbre tifoide.	25 Marzo 1902.	610	0. 268	0. 097	0. 090	32	2. 374	0.
	26 Marzo 1902.	680	0. 204	0. 092	0. 03	37	6. 068	1.
	27 Marzo 1902.	600	0. 172	0. 048	0. 084			
	28 Marzo 1902.	820	0. 369	0. 147	0. 109			
	8 Aprile 1902.	2400	0. 528	0. 284	0. 006	58	7. 540	1. 39
	9 Aprile 1902.	2000	0. 702	0. 320	0. 114			

* * *

Il caso seguente, esposto nella Tabella V, ci è fornito da una morfinomane.

La paziente C. S., di anni 38, in seguito a disturbi di stomaco vomiti nervosi, iperacidità, ed a turbe visive di natura isterica (am-

IV.

Vitto	CaO degli alimenti in gr.	Assorbimento dell' CaO	Bilancio dell' CaO	*Osservazioni*
Latte 500. Caffè 100. Acqua d' Uliveto 50 ccm.	0. 80	0. 31	+ 0. 23	Temperatura fra 37° e 39,4 *prevale la stitichezza.*
Latte 700. Caffè 200. Acqua d' Uliveto 200.	1. 24	2. 15	+ 1. 87	
Latte 1000. Caffè 200. Acqua d' Uliveto 200.	1. 69			
Latte 1000. Caffè 200. Acqua d' Uliveto 200.	1. 69	1. 22	+ 0. 88	
Latte 1000. Caffè 200. Acqua d' Uliveto 200.	1. 69			
Latte 2 litri. Brodo 500. Acqua d' Uliveto 200.	3. 21	0. 41	+ 0. 14	Apiressia.
Vitto ordinario.....	1. 36	— 3. 00	— 3. 37	
Latte 1000.....	1. 50	— 0. 87	— 0. 96	Febbre, feci liquide.
Latte 850 ccm.....	1. 275			
Latte 550 ccm. Caffè 200. Acqua d' Uliveto 500.	1. 675	— 1. 12	— 1. 410	
Latte 1800. Caffè 200.....	2. 000			
Latte 2500. Uova 1. Brodo 500	3. 88	— 0. 66	— 1. 26	L'intestino funziona meglio e la febbre è quasi cessata.
Latte 2000. Marsala 200 gr.	3. 00			

bliopia, diplopia, astenopia), contrasse l' abitudine della morfina. Nel 1901 fu ricoverata in Clinica Chirurgica per essere curata di diversi ascessi, venuti in seguito ad iniezioni mal fatte di questo medicamento. Il 15 gennaio 1902 entra in Clinica Medica. Le diverse turbe nervose che l' ammalata presentò in Clinica, non c' interessano nel caso particolare, tanto più che una gran parte erano simulate ; per noi basta sapere che essa eludendo la vigilanza di tutti riuscì a far uso

di morfina fino al 9 di febbraio, dal 9 in poi, isolata, non ne ebbe più, e dopo 5 giorni non volendo sottostare a questa privazione abbandonò la Clinica.

Il ricambio completo della calce e della magnesia studiato in questa paziente è diviso in 3 periodi durante i primi 2, (l'uno di sei giorni e l'altro di tre giorni), la C. S. era sotto l'influenza dell'uso della morfina, invece durante il terzo di 4 giorni essa era stata privata già da 3 giorni di questa sostanza.

Il contrasto fra le cifre dei fosfati terrosi totali, della calce, e della magnesia delle urine dei primi 9 giorni, in confronto di quelle degli ultimi 4 è evidentissimo.

Le quantità di questi sali delle urine durante l'uso della morfina appaiono ridotte a meno della metà del normale, mentre risalgono a cifre presso a poco fisiologiche nel tempo in cui il medicamento era stato assolutamente sottratto.

L'alimentazione fu sensibilmente uniforme poichè non avendo la paziente quasi punto appetito si nutriva solo di latte, caffè e un po' di brodo.

Durante i primi 9 giorni ingerendo l'ammalata circa due grammi al giorno di CaO, compaiono nelle urine appena gr. 0,10 di questa sostanza, il resto in parte se ne va con le feci, in parte viene accumulato nell'organismo sì da avere nel bilancio un risparmio di + gr. 0,75 CaO al giorno in media.

La quantità della calce ingerita con gli alimenti è anche qui *come quasi sempre*, così spropositatamente grande in confronto di quella che si trova nelle urine, che sembra illogico stabilire un rapporto diretto fra l'alimentazione e la calce delle urine. Nelle feci questo rapporto si vede chiaro, più è la calce ingerita più se ne trova in esse; ma per le urine il medesimo fatto sicuramente non esiste.

Nel tubo intestinale, sotto ogni condizione, si trova sempre tanta calce in confronto di quella che i reni eliminano, sì da far rendere assurdo il pensiero che una qualunque aggiunta o sottrazione alla calce degli alimenti possa avere un'influenza qualunque nella cifra della calce delle urine. Il crescere o il diminuire di questi sali che passano attraverso il filtro renale, la loro regolarità

di emissione devono essere per forza sotto l' influenza di altri fattori che ne regolano lo scarico, altrimenti si dovrebbero avere oscillazioni ben più grandi, paragonabili a quelle che si riscontrano nelle feci.

Anche in questo caso, se si osservano i primi 9 giorni, per quanto la secrezione renale fosse evidentemente nel nostro senso alterata dall' uso della morfina, pur nonostante le quantità di CaO che giornalmente si riscontrano sono molto uniformi, il che non accade per le feci. Sospeso l' uso del farmaco si ha subito un salto con un aumento evidentissimo della Ca e dopo un paio di giorni le cifre si aggirano intorno alle medie fisiologiche. Quali siano i fattori che contribuiscono a questa regolarità di eliminazione di questi sali, regolarità che si mantiene anche col variare delle quantità dell' urina delle 24 ore, non sapremmo finora dire. Si può soltanto per ora *escludere che la qualità e quantità dell'alimentazione abbia in ciò un'influenza notevole; si può affermare che una lesione della funzione intestinale (tifo) può diminuire di molto la Ca delle urine, che lo stesso effetto si ha dall'uso di un narcotico quale la morfina.*

Nell'osservazione esposta nella Tabella VI si riscontra il medesimo fatto che viene a confermare le conclusioni precedenti. Si noti che l'ammalata la quale aveva contratta l'abitudine della morfina in seguito ad una nevralgia del trigemino, quasi guarita in quel tempo di quest' affezione, faceva soltanto alla sera l'iniezione di 1 centigrammo di morfina per insonnia ostinata. Solo con questa piccola dose, le cifre dei fosfati terrosi totali e della calce sono pur nondimeno ridotte a poco più della metà.

Poichè questo fatto mi parve importante anche a scopo pratico per il medico, cioè per poter facilmente decidere nel caso di un sospetto che il paziente faccia o no uso di morfina, ogni volta che ne ho avuto l' occasione, ho fatto la ricerca grossolana dei fosfati terrosi mediante la precipitazione con ammoniaca in tutti quegli ammalati in cui sapevo o sospettavo dell' uso di morfina o di eroina. *Sempre ho potuto osservare che in seguito alle iniezioni di una di queste due sostanze, la precipitazione dei fosfati terrosi con l'ammoniaca nell'urina avviene in modo scarsissimo con una nubecola appena apprezzabile, che non può non colpire per la sua tenuità, in confronto a quello che si suole avere nelle urine normali:*

S. M., N. 44, D. *Paraplegia degli arti inferiori di natura isterica.* — La paziente, una donna di 27 anni, maritata, nulla di notevole presenta nel gentilizio. Ha sofferto di anemia verso i 18 anni, ed a 25 anni, maritata, nel 1° anno di matrimonio ha avuto due aborti. Da due anni dopo un trauma psichico ha sofferto ripetutamente di accessi convulsivi, diagnosticati dal medico come attacchi isterici.

Da 15 giorni (al suo ingresso in Clinica, 9 dicembre 1901) dopo uno spavento, essendo stata di notte rincorsa da un male intenzionato, soffre della presente malattia che consiste in *una paraplegia flaccida degli arti inferiori.*

Nei due arti che restano abbandonati sul letto esiste diffusa in tutta la loro superficie dal piede fino all'inguine una *zona di anestesia a manicotto.* I riflessi rotulei sono bilateralmente esagerati.

Riflesso congiuntivale e faringeo aboliti.

Spiccato il punto ovarico e il mammario a sinistra.

Campo visivo ristretto bilateralmente.

Decorso. — Con poche applicazioni di correnti faradiche l'ammalata migliora e poi guarisce completamente.

Le ricerche sono divise in 2 periodi: In un primo periodo che va dal 15 al 22 dicembre, durante il quale l'ammalata era paraplegica, immobile a letto; l'eliminazione dei fosfati, presentò questi estremi: fosforo terroso totale = gr. 0,82–gr. 1,540, CaO = gr. 0,35–0,42, $Mg_2 6_2 0_7$ = gr. 0,12–0,755.

In un 2° periodo che va dal 2 al 24 gennaio 1902 si sono avute queste altre oscillazioni: Fosfati terrosi totali = gr. 0,825–gr. 1,221, CaO = gr. 0,27–gr. 0,42, $Mg_2P_2O_7$ = gr. 0,316–gr. 0,592.

Nel 1° periodo l'eliminazione dei fosfati dimostra dunque una maggiore irregolarità, più spiccata per il fosfato di magnesia che per la calce, le cui cifre sono però tutte piuttosto alte.

Nel 2° periodo l'eliminazione dei fosfati terrosi tende a regolarizzarsi e le cifre della Ca mostrano una tendenza a diminuire, come specialmente appare nel periodo degli ultimi 3 giorni, dopo i quali la paziente venne congedata completamente guarita.

In complesso nell'eliminazione della Ca nelle urine spicca una notevole regolarità di eliminazione, avendosi come massima differenza, 0,277–0,427, ciò malgrado il mutamento periodico dell'alimentazione.

Negli ultimi 3 giorni al solito vitto ordinario fu aggiunto

quotidianamente 1 gr. di fosfato di calce diviso in 4 prese; *quest'aggiunta non influenzò per nulla nè i fosfati terrosi totali nè la calce delle urine*, nelle quali apparve anzi una lieve diminuzione in confronto a tutti gli altri periodi.

Feci. — La calce che si trova nelle feci dal 21 dicembre al 13 di gennaio si può dire che rappresenta, meno un leggero risparmio, la differenza fra la quantità ingerita con gli alimenti e quella emessa per le urine. Lo scarico che avviene per l'intestino si fa evidentemente non con quella regolarità che si riscontra nelle urine, ma in maniera molto più irregolare. Nel nostro bilancio colpisce piuttosto il notevole risparmio che si osserva negli ultimi giorni e che diviene evidentissimo, quando si somministrò il fosfato di Ca in sostanza.

Parrebbe proprio che in questo periodo i 3 gr. di fosfato di calce equivalenti a gr. 1,65 CaO fossero stati completamente assorbiti e risparmiati nell'organismo. È qui da notare che alla fine di ogni periodo di osservazione l'intestino veniva accuratamente lavato, per cui non è da credere che questa quantità possa essere rimasta indietro.

È forse in questa maggiore facilità di essere assorbiti e ritenuti che si fonda la proprietà terapeutica di questi preparati?

Tavola

Diagnosi	Data	Urine			
		Quantità dell' urine in cmc.	Fosf. t. t. in gr.	CaO tot. in gr.	Mg_2P in g
S. M. di anni 27 N. 44, D. Paraplegia isterica.	15 dicembre 1901	850	1. 067	0. 356	0. 41
	20 » »	1. 850	1. 540	0. 427	0. 75
	21 » »	1. 820	0. 825	0. 383	0. 12
	22 » »	1. 050	0. 890	0. 409	0. 13
	2 gennaio 1902	1. 820	1. 106	0. 427	0. 32
	3 » »	1. 450	1. 132	0. 408	0. 38
	12 » »	1. 650	1. 023	0. 330	0. 41
	13 » »	1. 400	1. 156	0. 336	0. 53
	14 » »	1. 300	0. 949	0. 341	0. 32
	15 » »	1. 500	1. 090	0. 405	0. 34
	15-21 » »	—	—	—	—
	21-22 » »	1. 100	0. 946	0. 319	0. 36
	23 » »	750	0. 825	0. 277	0. 316
	24 » »	1. 850	1. 221	0. 342	0. 592

* * *

Poichè nel caso precedente, all'infuori di un certo aumento della calce della urine, rilevabile nel 1° periodo d'osservazione, niente altro di anormale parve risultare, si può ritenere che quel bilancio della calce si avvicinasse di molto a quello che potrebbe offrire un individuo normale. Perciò mi parve interessante contrapporgli la ricerca fatta su qualche caso in cui l'assorbimento e l'eliminazione di questa sostanza dovesse ritenersi *a priori* alterata. Siccome l'intestino è riconosciuto generalmente come il principale emuntorio dei sali di calce, era da credersi, che in una malattia

III.

Feci			Vitto	CaO degli alim. in gr.	MgO degli alim. in gr.	Assorbim. dell' CaO in gr.	Bilancio della Ca in gr.
mmutità lle feci n gr.	CaO tot. in gr.	$Mg_2P_2O_7$ in gr.					
—	—	—	Vitto ordinario	1. 36	0. 15	—	—
—	—	—	» »	»	0. 15	—	—
—	—	—	2 litri latte, 2 uova	3. 15	0. 36	0. 97	+ 0. 10
95	3. 659	0. 218	1 litro latte, 2 uova	1. 57	0. 19		
—	—	—	Vitto ordinario	1. 36	0. 15	2. 04	+ 0. 56
55	2. 600	1. 020	» »	»	»		
—	—	—	» »	»	»		
43	0. 808	0. 606	» »	»	»		
—	—	—	Latte 1500 cm., 3 uova	2. 46	»	2. 13	+ 1. 39
78	2. 792	0. 109	» »	2. 46	»		
—	—	—	Vitto ordinario più 1 grammo al giorno di fosfato di Ca = gr. 0,55 CaO	1. 91	»	—	—
—	—	—		»	0. 15	3. 21	+ 2. 29
—	—	—		»	0. 15		
65	2. 514	0. 890		»	0. 15		

che lede quest'organo in modo piuttosto esteso, quest'alterazione del ricambio dovesse avverarsi, e perciò, sotto questo punto di vista, presi in esame 2 casi di tifo il cui studio è riferito nella Tabella IV.

Caso I. — M. P., ragazza di 18 anni. Si ammalò con febbre il 25 marzo, dopo un breve periodo prodromico di malessere.

Entrò in Clinica il 4 aprile con una febbre a tipo remittente che durò dal 4 al 24 aprile. Fu diagnosticata per febbre tifoide, presentando essa tutti i sintomi caratteristici, roseola, milza grossa, reazione di *Widal* positiva, ecc. La malattia ebbe un decorso mite senza alcuna complicazione.

dal campione che ebbi nelle mani, si poteva giudicare che la cifra del fosfato di Ca delle urine doveva essere enorme.

È difficile dire come questi acidi abbiano una tale azione, se favorendo l' assimilazione della Ca degli elementi, o sottraendola ai liquidi organici ed ai tessuti. Questo parrebbe più probabile, e se questa seconda ipotesi è vera, il prodursi di questi 3 eccessi convulsivi *(in una paziente che non ne aveva sofferto mai)* in seguito alla somministrazione dell' aspirina, avendosi contemporaneamente un aumento di sali di Ca per le urine, sarebbe un fatto che potrebbe avere un' importanza non lieve per la questione teoretica della funzione del calcio nell' organismo. Ciò verrebbe in altre parole ad avvalorare l' ipotesi dell'*azione moderatrice sulla funzione della sostanza nervosa, attribuita dal Sabbatani al Ca del tessuto nervoso.*

E con questa ipotesi mi sembra non discordino neanche le mie osservazioni fatte sugli ammalati che usavano la morfina. In essi abbiamo veduto che si osserva *una costante notevole diminuzione della Ca delle urine.* Anche qui torno a ripetere, se diminuzione della Ca delle urine significa non tanto diminuito assorbimento, quanto diminuita sottrazione del calcio dei tessuti, allora è anche possibile che la favorita ritenzione di questo corpo che avrebbe *un' azione moderatrice sul sistema nervoso,* spieghi l'azione calmante, sedativa della morfina stessa e dei preparati di oppio in genere.

Dalle mie stesse ricerche precedenti può venire un'obiezione a queste ipotesi:

Noi abbiamo visto che durante il tifo i fosfati terrosi e la Ca quasi scompaiono dalle urine degli ammalati ed abbiamo attribuito questo fatto all'alterata funzione dell'intestino, considerato il principale organo emuntorio della Ca. Può venire allora il pensiero che la Ca delle urine sia per lo meno in parte, il prodotto di quella assorbita. Se questo anche fosse vero non toglierebbe però nulla del valore delle due osservazioni susseguenti, poichè se nel caso dell'uso della morfina l' introito di Ca per l' intestino è lo stesso e la perdita del calcio organico per le urine *è minore*, può aversi benissimo un accumulo nel sistema nervoso; viceversa nel caso dell'aspirina se

l'introito è uguale, e lo sperpero si fa a spese del calcio dei liquidi, dei tessuti la perdita di questa sostanza, là dove è necessaria, è evidente.

E poi nel tifo, può essere alterato e l'introito e lo scarico, cioè data la lesione del filtro intestinale, non si può escludere che non passi per là anche quello che normalmente prende la via dei reni; difatti in un caso grave (il II° da noi preso in esame) mentre nelle urine non si aveva quasi punta Ca, se ne trovò nelle feci tale una quantità, superiore a quella ingerita con il latte, che l'ammalato nel bilancio si trovava in perdita continuata di questa sostanza.

Che la Ca delle urine non sia in rapporto diretto con quella giornalmente ingerita con gli alimenti, mi sembra, se non provato, per lo meno validamente appoggiato da quelle due circostanze.

1° Dalla nessuna influenza che il mutamento del vitto ha sulla calce delle urine.

2° Dalla sorprendente regolarità con cui lo scarico di questo corpo avviene giornalmente per le urine del medesimo individuo, persistendo le medesime condizioni di salute e di malattia.

Tabella VII.

Diagnosi	Data	Urine				Vitto	*Osservazioni*
		Quantità dell' urina in cmc.	Fosfati terrosi in gr.	CaO totale in gr.	P_2OM totale in gr.		
N. 44, Donna, ischialgia.	16 aprile 1903	1150	0. 880	0. 233	0. 288	Vitto ordinario = gr. 1,36 CaO in media.	
	17 » »	1200	0. 992	0. 296	0. 448	.....	Dal 17 al 22 prende gr. 1. 5 di aspirina al giorno.
	21 » »	1950	1. 579	0. 585	0. 503		
	22 » »	2000	1. 280	0. 510*	0. 342	.....	* La notte dal 21 al 22 leggero accesso convulsivo.
	23 » »	2200	1. 144	0. 440	0. 335		
	24 » »	1900	0. 950	0. 323	0. 356	.....	Dal dì 24 al dì 28 prende ancora gr. 1. 5 di aspirina al giorno.
	25 » »	1600	1. 348	0. 600	0. 244	.....	Dal dì 24 al dì 28 prende ancora gr. 1. 5 di aspirina al giorno.
	26 » »	2450	1. 078	0. 392	0. 357	.....	Dal dì 24 al dì 28 prende ancora gr. 1. 5 di aspirina al giorno.
	27 » »	2200	1. 376	0. 648*	0. 184	.....	* Nella notte dal 27 al 28 aprile ha avuto 2 accessi convulsivi
	28 » »	2300	1. 112	0. 552	0. 097		
	5 maggio 1903	1900	1. 1130	0. 260	0. 649		
	7 » »	2300	0. 920	0. 253	0. 455	.....	È notevolmente migliorata della ischialgia.

*
* *

Nella tabella VIII sono raggruppate 6 malattie funzionali del sistema nervoso: 3 casi d'isteria, un'istero-epilessia, un morbo di *Basedow*, un morbo di *Erb-Worflamm*.

In tutti questi casi è stato tenuto conto del vitto, e la ricerca dei fosfati terrosi totali della calce e della magnesia è stata fatta solamente nelle urine.

Volendo raggruppare in questo studio un numero possibilmente notevole di ammalati, seguiti per più giorni, lo studio contemporaneo del ricambio completo di queste sostanze, era presso che impossibile.

D'altronde da tutto ciò che abbiamo detto pocanzi, la ricerca più importante in ogni singolo caso è senza dubbio quella delle urine, per le quali, data l'uniformità di eliminazione, da noi constatata, le cifre di pochi giorni, saranno sufficienti a darci un'idea di quello che potrebbero essere quelle anche di molti giorni consecutivi, persistendo s'intende la stazionarietà nei sintomi morbosi.

Il I caso, n. 43 D. (C. P.) È una ragazza di 28 anni che non presenta nulla di notevole nel gentilizio; una polmonite nei precedenti personali. La paraparesi spastica da cui ora è affetta, di natura isterica, cominciò con un trauma al piede un anno fa. Questa paresi degli arti inferiori è accompagnata da parestesie diffuse nei medesimi arti. La deambulazione è difficile. Riflessi rotulei esagerati. Punto mammario ed ovarico dolorosi. Riflesso congiuntivale e faringeo aboliti.

L'eliminazione dei fosfati terrosi in totale non si distacca notevolmente dalla norma, avendosi come massimo giornaliero, nei primi 3 giorni dell'esame gr. 1 fosfati terrosi totali. Invece la Ca mostra un certo aumento avendosi 0,31 — 0,39 gr. CaO. Questa cifra sale bruscamente nell'esame fatto 9 giorni dopo i precedenti, a gr. 0,444, e ciò dopo aver somministrato all'ammalata per 3 giorni di seguito 3 gr. al giorno di citrato trisodico, mantenendosi il vitto immutato. La medesima esperienza è ripetuta nel caso seguente.

Come si vede dall'esame del fosforo totale e dalla determinazione della formula dei fosfati, non esisteva inversione di questa formula.

Il caso seguente, n. 49 D. (G. P.). È una ragazza di 26 anni. Si tratta di una lieve *paresi dolorosa dell'arto superiore sinistro di natura isterica.*

Niente di notevole nè nel gentilizio, nè nei precedenti personali.

L' inizio della malattia presente risale ad un mese prima, incominciata con un dolore al collo in corrispondenza delle ultime vertebre cervicali. Di là il dolore passò alla spalla e al braccio nel lato esterno. Il dolore era accompagnato da parestesie che si estendevano fino alle dita. I movimenti attivi e passivi riuscivano dolorosissimi : la forza dell' arto diminuì rapidamente e così la sensibilità tattile.

Obiettivamente alla spalla, al braccio ed alla mano si ha una zona d' ipoestesia ; punto mammario ed ovarico a sinistra ; diminuzione di sensibilità in grado lieve anche alla gamba dello stesso lato.

Con poche applicazioni elettriche (corrente statica) in 5 giorni l'ammalata si dichiara completamente guarita.

Anche qui come nel caso precedente non esisteva inversione della formula dei fosfati.

I fosfati terrosi totali, la Ca e la Mg sono state determinate per tutti e 5 i giorni che durò il suo soggiorno in Clinica; negli ultimi tre giorni le furono somministrati 3 gr. di citrato trisodico al giorno.

Nei primi due giorni tanto i fosfati terrosi *in toto,* come la Ca presentavano un leggero aumento come nel caso precedente, poi con la somministrazione del citrato anche qui si ebbe nelle medesime proporzioni un maggiore scarico di fosfati e di Ca.

Le differenze in più che in questi due casi si avevano in confronto del normale indipendentemente dal citrato trisodico, sono cosi piccole che difficilmente si potrebbe assegnar loro importanza alcuna. Un po' più alte invece mostransi specialmente per la Ca le cifre offerte dai due casi seguenti II e IV. Qui dove si arriva fino a 0,468 CaO (n. 11 U.) con una quantità anche relativamente scarsa di urina si può veramente parlare di aumento della Ca eliminata ed è anche vero che questi due casi in confronto dei precedenti erano per quel che riguarda la gravità della forma assai più serii.

Della *nevrosi gastrica* (III Tabella) soffriva una signora (pagante in Clinica) la quale da più di un anno presentava turbe gastriche gravi, per le quali non potendosi nutrire era dimagrata quasi 30 kg., senza che d'altra parte, nè l'esame generale dell'ammalata, nè le ricerche speciali sul contenuto gastrico, rivelassero in essa alcun che di patologico.

Le cifre gr. 1,285 fosfati terrosi totali e gr. 0,404 CaO delle urine si ebbero, quando d'altronde l'ammalata era sottoposta, per necessità delle sue sofferenze ad un vitto speciale, indicato dalla tabella VIII, evidentemente povero di sali di Ca.

L'*istero-epilessia* fu diagnosticata in un giovanotto (IV caso tabella VIII) che 6 mesi, dopo un trauma psichico sofferto, presentava quotidianamente ripetuti accessi convulsivi, limitati alla metà destra del corpo dove si aveva anche ipoestesia ed un lieve grado di paresi. Ad esso furono somministrati bromuri, fu tentata la cura suggestiva, e malgrado ciò non mutarono gli accessi, come si mantenne relativamente alta l'eliminazione giornaliera dei fosfati terrosi e specialmente della Ca.

Invece nei due ammalati seguenti (V e VI), un morbo di *Basedow* classico, ed un morbo di *Erb-Worflamm*, caso interessantissimo che sarà oggetto di una speciale pubblicazione per parte di altri; i fosfati terrosi e la Ca delle urine si mostrarono assolutamente normali.

Il *citrato trisodico* fu somministrato nel I e II caso, perchè, dato l'antagonismo chimico messo in evidenza dal *Sabbatani,* fra citrato trisodico e sali di Ca, era da vedere se anche clinicamente non fosse dimostrabile qualche fatto in questo senso.

Il citrato trisodico riesce tossico negli animali in quanto immobilizza chimicamente il calcio che trovasi disciolto nei liquidi dei tessuti, come immobilizzando quello del sangue, della linfa e del latte ne impedisce la coagulazione. Somministrando il citrato trisodico per bocca siamo in condizioni certamente molto diverse da quelle del *Sabbatani* che faceva iniezioni di questa sostanza agli animali, e d'altra parte queste non si potrebbero fare nell'uomo trattandosi di una sostanza tossica.

Il resultato dimostrabile dalla somministrazione di questo composto fu un certo aumento della Ca dell'urine, e per questo credo si possa ripetere quasi alla lettera quello che sopra abbiamo detto a proposito dell'aspirina. Qui il composto dall'acido cloridrico dello stomaco si troverà scisso in acido citrico e cloruro di sodio ed è molto probabilmente che l'acido citrico in questo caso, come nell'altro l'acido acetico, porti un certo aumento nella Ca delle urine.

Tabella VIII.

Diagnosi	Data	Urine: Quantità dell'urina in cmc.	Urine: Fosf. ter. totale in gr.	Urine: CaO in gr.	Urine: $Mg_2P_2O_7$ in gr.	Vitto	*Osservazioni*
I. C. P., N. 43, D. paraparesi spastica (isteria).	20 aprile 1902	1660	0.816	0.314	0.239	Latte 1500 cmc. Caffè 200. 2 uova.	
	21 » »	1400	1.002	0.320	0.414	Latte 2 litri. Caffè 200 cmc.	P_2O_5 totale delle urine gr. 2800 P_2O_5 legati alle terre » 0.7 » » agli alcali » 2.10
	22 » »	900	0.963	0.396	0.235	Vitto ordinario.	per 3 giorni si somministrano 3gr. di citrato trisodico (pro die).
	31 » »	1600	1.120	0.444	0.304	Latte 2 litri	
II. G. P., N. 49, D., paresi dolorosa dell'arto superiore sinistro (isteria).	24 marzo 1902	1450	1.276	0.354	0.628	Vitto ordinario.	
	25 » »	1400	0.910	0.341	0.284	» »	P_2O_5 totale delle urine gr. 1957 legati alle terre » 0.72 » agli alcali » 1.232
	26 » »	1800	1.152	0.458	0.310	» »	Negli ultimi 3 giorni 3 gr. di citrato trisodico (pro die).
	27 » »	1650	1.287	0.429	0.498	» »	
	28 » »	1800	1.188	0.412	0.438	» »	
III. M. C., Pg., nevrosi gastrica.	10-11 genn. »	800	1.285	0.404	0.545	Latte 400 cmc. Brodo idem. 1/4 pollo 4 uova. Caffè 200.	
IV. N. 11, U., istero epilessia.	15 » »	850	0.943	0.425	0.161	Vitto ordinario.	
	9 marzo »	1000	1.116	0.468	0.255	» »	
V. N. 45, D., morbo di Basedow.	18 » »	1000	0.700	0.240	0.259	» »	
VI. N. 43. D., morbo di Erb.	16 aprile 1903	1600	0.960	0.284	0.458	» »	P_2O_5 totale delle urine gr. 1.20 legati alle terre » 0.90 » agli alcali » 0.30

* * *

In raffronto alla tabella VIII è da porsi la tabella IX in cui sono esposte le osservazioni fatte su otto pazienti, affetti da malattie diverse del sistema nervoso centrale, tutte aventi per causa una lesione anatomica determinata. È inutile riferire tutte le storie di questi ammalati, essendo le diagnosi di ogni caso chiare e sicure. In essi si vede che: nei primi 3 non si ha una differenza notevole dal normale salvo un lieve aumento nel I caso. Invece nei 5 successivi si ha *in tutti un aumento fortissimo della calce delle urine*, il quale naturalmente porta ad una cifra alta anche per i fosfati terrosi totali, senza che la magnesia sia in quantità maggiore di quello che usualmente si riscontra.

In questi cinque ammalati l'aumento della calce delle urine era evidentissimo, rilevabile anche alla prova grossolana della precipitazione dei fosfati terrosi con l'ammoniaca, e spicca il contrasto con i primi 3 (due tubercoli cerebrali e una meningite tubercolare) in cui ripeto una deviazione notevole dalla regola non si ebbe. È molto difficile azzardare ipotesi su questo dato di fatto: si può dire che nei primi 3 trattavasi di una affezione localizzata esclusivamente al cervello, mentre in tutti gli altri 5 la malattia implicava una lesione profonda distruttiva di una porzione più o meno estesa del midollo spinale. Questo sta anche per il caso VII in cui si aveva un'emiplegia destra residuo di una emorragia cerebrale pregressa localizzata alla capsula interna (degenerazione discendente). Ciò farebbe concludere che una lesione del midollo, oltre a tutti gli altri disturbi inerenti funzionali alla lesione stessa, porta una modificazione profonda nel ricambio dei sali di Ca, che nel nostro caso si palesa con un notevole aumento di questa sostanza nelle urine.

E, per quanto le osservazioni non siano molte, si può vedere che questo disturbo si appalesa anche con una notevole irregolarità nell'eliminazione giornaliera, fatto per noi assolutamente nuovo in confronto a tutte le ricerche precedenti. Per esempio nel caso VI (sclerosi laterale amiotrofica) si va da CaO gr. 0,784 a CaO gr. 0,487 oscillazione certamente non indifferente, verificatasi a 3 giorni di

distanza, quando nello stato dell' ammalata non c' era assolutamente nessun cambiamento rilevabile.

Già come abbiamo accennato al principio di questa memoria, i diversi AA. che fecero determinazioni della Ca nelle urine di ammalati del sistema nervoso (*Mairet*, *Marro*, *Zülzer*, *Toralbo*, *Lepine*, *Fürbringer*), per quanto abbiano preso in esame malattie diverse (mentali, affezioni cerebrali e spinali) quando hanno trovato un' alterazione, *tutti* riferiscono di un *aumento della calce* delle urine più o meno evidente; lo stesso è accaduto a noi. Abbiamo veduto nelle malattie funzionali del sistema nervoso prevalere la tendenza ad un aumento, questa medesima differenza in più, sebbene leggera, permane nei due casi di tumore del cervello e nella meningite basilare tubercolare, raggiunge il grado massimo, e allora è realmente notevole, negli ultimi 5 casi della tabella IX.

Nelle urine dunque si avrebbe per la calce un esponente molto costante, indice di un regolare ricambio di questa sostanza, importante in molte funzioni dell' organismo e specialmente per il sistema nervoso.

Un' alterazione profonda di questo, avrebbe con le altre manifestazioni un' espressione, nel turbamento del ricambio di questa sostanza, che si manifesta sopratutto con una perdita eccessiva di sali di Ca per le urine. In altri termini il sistema nervoso che normalmente funziona da regolatore per l' accumulo di questo corpo necessario per la sua funzione, perderebbe, se alterato, in parte questa proprietà diremo così frenatrice. Come la funzione del sistema nervoso risenta di questa perdita sarebbe per ora impossibile definire chiaramente coll' aiuto della clinica. Il midollo spinale sembrerebbe avere una parte preponderante in questa parte del ricambio.

Tabella IX.

Diagnosi	Data	Urine				Vitto in gr.	CaO degli alimenti
		Quantità dell' urina in cmc.	Fosfati terrosi totale in gr.	CaO in gr.	P_2O_5Mg in gr.		
I. I. V., tumore cerebrale, tubercolo (?).	21 febbr. 1903.	2100	1. 320	0. 441	0. 509	Vitto ordinario....	1. 36 (circa)
II. A. G. † tubercolo del ponte...	8 genn. 1903.	1700	0. 850	0. 374	0. 162	» »	1. 36
III. Pag. I. † meningite tubercolare.	15 marzo 1902.	700	0. 868	0. 329	0. 263	Latte 700. Brodo 200	1. 07
IV. N. 21, D., tabe dorsale.....	11 giugno 1903.	2800	1. 740	0. 724	0. 408	Vitto ordinario....	1. 36
	12 » »	3500	2. 135	0. 840	0. 500	» »	1. 36
V. N. 3, U., tabe dorsale.....	11 » »	2800	1. 330	0. 610	0. 208	» »	1. 36
VI. M. R., N. 20, D., sclerosi laterale amiotrofica.	9 marzo 1902.	1400	1. 624	0. 784	0. 182	Latte 600. Brodo 500 Uova 2. Pane 100. Carne 60.	1. 32
	10 » »	1200	1. 692	0. 636	0. 525	Latte 600. Brodo 500 Uova 2. Pane 100. Carne 60.	»
	11 » »	1250	1. 125	0. 487	0. 239	Latte 600. Brodo 500 Uova 2. Pane 100. Carne 60.	»
VII. B. A., emorragia cerebrale (postumi).	9 maggio 1902.	1600	1. 792	0. 784	0. 350	Latte 1500.....	2. 25
	10 » »	1500	1. 760	0. 513	0. 818	» »	2. 25
VIII. N. 33, D., paraplegia p. partum, mielite trasversa.	8 maggio 1903.	2600	1. 560	0. 728	0. 221	Vitto ordinario....	1. 36
	10 » »	2500	1. 480	0. 630	0. 321	» »	1. 36

* * *

Brevemente riassumendo tutto ciò che queste ricerche ci hanno separatamente indicato, e che è più largamente esposto e documentato nella spiegazione delle tavole, si può vedere che le diverse conclusioni offerteci dall'osservazione di casi differenti, non solo non presentano contrasti fra loro, ma si prestano anzi ad essere logicamente collegate:

Nell'uomo sano la Ca delle urine è rappresentata da una cifra quasi costante che si aggira con molta approssimazione intorno a gr. 0,25–0,30 CaO, *qualunque sia l'alimentazione.*

Nelle feci si trova presso a poco la differenza fra questa quantità e quella contenuta negli alimenti, purchè si prenda in esame un intervallo di tempo abbastanza lungo, subendo le quantità di feci, e di sostanze in esse contenute, oscillazioni giornaliere troppo ampie.

Se l'intestino si trova gravemente leso (tifo) può avverarsi che la Ca delle urine diminuisca di molto e può aversi contemporaneamente un notevole aumento di questa sostanza nelle feci, fino al punto da riscontrare in esse una quantità maggiore della calce ingerita e da mettere l'ammalato in perdita continua nel bilancio di questa sostanza. In questo caso si scaricherebbe per l'intestino e una parte di Ca che dovrebbe passare per i reni e una parte che in condizioni normali dovrebbe rimanere nell'organismo.

In seguito ad iniezioni di morfina (e di altri preparati analoghi) gli ammalati eliminano per le urine una quantità di sali Ca molto minore del normale, ma non perdendone contemporaneamente di più per le feci, ne accumulano nell'organismo una quantità maggiore dell'ordinario.

Al contrario, in seguito all'ingestione di acidi deboli (o di altre sostanze che da essi derivano (aspirina), l'eliminazione dei sali di Ca per le urine viene accresciuta, e molto probabilmente non per un maggiore assorbimento, ma per una sottrazione vera della Ca dell'organismo.

Ammettendo come è stato creduto fino ad ora che l'intestino, in condizioni normali funzioni da organo assorbente e contempo-

raneamente emuntorio dei sali di Ca, non si comprende perchè una parte di questo sale passi per le urine *in quantità così costante, non si capisce quale valore abbia questa perdita per le urine*, non è chiaro perchè sotto l'influenza di un medicamento come la morfina si abbia un accumulo nell'organismo, con un diminito scarico precisamente per le urine, nè perchè una maggiore perdita di questa sostanza (sempre per le urine) possa provocare fenomeni nervosi d'eccitazione.

Che l'intestino funzioni quale principale organo emuntorio dei sali di Ca sarebbe stato visto da altri durante il digiuno, e nelle nostre ricerche in un caso grave di tifo, cioè in condizioni tali, che male si possono paragonare a quello che fisiologicamente deve avvenire in un individuo sano.

La sorprendente regolarità con la quale lo scarico dei sali di calcio avviene in generale per le urine, senza che questa resti alterata nè dalla qualità nè dalla quantità degli alimenti ingeriti, e neanche dalle notevoli oscillazioni nel volume dell'urina stessa è un fatto che finora non solo non era stato messo in rilievo da alcuno ma anzi, secondo ricerche più o meno insufficienti piuttosto negato. Invece secondo le mie osservazioni sembra-che su questo non cada dubbio. Soltanto in queste condizioni di cose alle cifre di CaO che si rilevano nelle urine, possiamo attribuire un significato concreto ed è quello di rappresentare da sole un indice del come lo scambio organico di questa sostanza si compie. Se in condizione normali la cifra dell'ossido di calce che si elimina per le urine è così caratteristica, il trovarla alterata meriterà sempre studio rispetto alla causa che produce il fenomeno; se la qualità degli alimenti e quantità degli alimenti fosse invece capace di alterarne profondamente l'eliminazione, le oscillazioni anche rilevanti non sorprenderebbero più.

Per l'intestino l'organismo assorbe quel tanto di sali da Ca che gli occorrono a riparare le perdite subite dai tessuti nella loro funzione, e secondo noi questa perdita giornaliera è normalmente rappresentata da quello che si trova nelle urine. Che a questo scambio organico, il quale deve come tutti gli altri mantenersi in equilibrio, debba sovraintendere con una funzione regolatrice il si-

stema nervoso, non può essere messo in dubbio ed ecco perchè in molte malattie nervose, specialmente con lesione anatomica profonda, ripetutamente sono state osservate alterazioni nell'eliminazione di questa sostanza. A noi è accaduto per es. di verificare le maggiori differenze, in senso di una perdita esagerata di sali di Ca per le urine, in alcune affezioni spinali, e in tutti questi casi l'eliminazione perdeva quel suo carattere costante di regolarità.

Bibliografia.

1. Neubauer u. Vogel, Analyse des Harns. Wiesbaden, 1890, S. 255, 260.
2. Hammarsten, Lehrbuch der Physiolog. Chemie. Wiesbaden, 1895, S. 469.
3. Vanni et Pons, Maly's Iber., 1887, Vol. XVII, pag. 446.
4. Mendel, Berl. Klin. Woch., 1872, n. 49.
5. Turner, Neurolog. Clbl., 1890, 1, pag. 26.
6. Lustig A., Patologia Generale, Vol. I, pag. 193.
7. Stefani, Azione del cloruro di calcio sull'eccitabilità nervosa. (Riv. Sper. di Freniatria, Vol. XIX, 1893).
8. Sabbatani L., Funzione biologica del calcio. Parte I (Memorie della R. Acc. delle Sc. di Torino, Serie II, Tomo LI, 26 maggio 1901); Parte II (idem, Serie II, Tomo LII, 15 giugno 1902); Parte III (idem, Serie II, Tomo LIV, 1904).

—— Importanza del calcio che trovasi nella corteccia cerebrale. (Riv. sperimentale di Freniatria, Vol. XXVII, Fasc. III-IV).

—— Sulla funzione del calcio nell'organismo. (Bull. delle Sc. mediche di Bologna, dicembre 1901).

—— Calcio negli epilettici. (Arch. di Psichiatria, ecc., 1902).

—— Come si debba interpetrare l'azione antagonistica fra il calcio ed i reattivi che lo immobilizzano. (Riv. crit. di Clinica Medica, Anno IV, n. 15, 1902).

—— Azione del citrato trisodico e importanza del calcio-ione. (Il Policlinico, settembre 1902).

Citrato e metafosfato sodico in rapporto alla funzione del calcio. (Policlinico, Vol. IX, M. fasc. 3 febbraio 1902, pag. 126).

—— Il calcio ione degli organi, nota critica. (Riv. Crit. di Clinica Medica, Firenze, Anno IV, 19 luglio 1902).

—— Azione del citrato trisodico e importanza del calcio ione. (Il Policlinico, 10 settembre 1902, pag. 568).

9. Bottazzi F., Circa alla funzione biologica del calcio. (Riv. Crit. di Clinica Med., Anno III, 21 giugno 1902)
10. Cavazzani A., Dell'azione dell'ossalato potassico sul plasma muscolare quale contributo alla dottrina della coagulazione e di un nuovo antagonismo farmacologico. (Riforma Medica, giugno 1902).
11. Mairet, Recherches sur l'élimination de l'acide phosphorique chez l'homme sain l'aliéné l'épileptique et l'hystérique. (Arch. de Neurologie, 1885, n.[1] 26, 27, 28).
12. Marro, Ricerche analitiche nelle urine di persone lipemaniache. (Giornale della R. A. di Med. di Torino. 1887, n.[1] 3-4).
13. Turner, Neurolog. Centlbl., 1890, 1, pag. 26.
14. Zülzer, Untersuch. auf die Semeiologie des Harns, Berlin, 1884.
15. Toralbo, Rivista Clinica e Terapia, 1889.
16. Lepine, Revue mens. de Med. e Chir., giugno, settembre e dicembre 1879.
17. Fürbringer, D. Arch. f. Kl. M., XX, pag, 521.
18. Scheteling, Virch. Arch., 1880-82, pag. 437.
19. Voit, Physiol. des Stoffwechsels, S. 375, 1881.
20. F. Müller, Ueber den norm. Koth. (Zeitschrift f. Biol., XX, 355, 1884).
21. Forster, Beitr. zum Kenntniss. der Kalkresorption. (Arch. f. Hygiene, II, 385, 1885).
22. G. Hoppe Seyler, Ueber die Auscheindung der Kalk salze. (Zeitschrift für Physiol. Chemie, XV, 161, 1891).
23. Cetti, Berl. Klin. Woch., 1887, n. 24.
24. Sadowen, Maly's Iber., 1888.
25. Neubauer u. Vogel, Analyse des Harns. Wiesbaden, 1890, S. 274-282.
26. Bunge, Lehrb. d. Physiol., 2 Aufl. pag. 314.
27. Soborow, Cbl. f. d. m. W., 1872, 39, pag. 610.
28. Perl, Virchow's Arch., 1878, 74, pag. 59.
29. König, Chemische Zusammensetzung de Menschlichen Nahrung Gemussmittel. Berlin, 1882.
30. D. Linguerri, Azione dei reattivi decalcificanti iniettati nella carotide verso i centri nervosi. (Arch. di Psichiatria e Med. legale, Vol. XXV, 1904).
31. Audenino e Bonelli, Eliminazione e assorbimento del calcio e del magnesio negli epilettici. (Giorn. della R. Accad. Med. di Torino, Anno LXV, Vol. VIII, fasc. 8-9, 1902).

[Dall' Istituto di Patologia Generale di Firenze
diretto dal Prof. A. Lustig].

LE MINUTE ALTERAZIONI DELLE GHIANDOLE SALIVARI IN ALCUNE MALATTIE INFETTIVE.

Dott. A. FRANCHETTI e G. MENINI, Assistenti.

Le alterazioni delle ghiandole salivari da causa infettiva o tossica sono abbastanza ben conosciute in tutti quei casi nei quali tali ghiandole presentano durante la vita delle lesioni apprezzabili clinicamente. Senza parlare della parotite epidemica, troppo nota oramai, ricorderemo che si sono descritte parotiti, generalmente suppurative, in casi di piemia puerperale o di altra origine, in casi di eresipela facciale, di difterite, di tifo, di polmonite, di tubercolosi, di peritonite, d' infezioni delle vie urinarie, di diabete, di ritenzione salivare da litiasi del condotto escretore, di traumi ed altre malattie.

Le forme che si verificano negli ultimi giorni di malattie gravi costituiscono le così dette *parotiti terminali*, la cui origine per alcuni è ematogena, per altri invece è orale, per infezione ascendente attraverso il dotto di Stenone, favorita, secondo l'*Hanau*, dalla diminuzione della secrezione salivare che spesso si riscontra nelle malattie febbrili.

Un' altra serie di affezioni delle ghiandole salivari è costituita da quelle di natura tubercolare; sono state descritte forme tubercolari della parotide e della sottomascellare, non delle sottolinguali; la tubercolosi della parotide si manifesta in forma di infiltrazione

caseosa diffusa, con rammollimento purulento, oppure in forma di noduli tubercolari, circoscritti; l'origine, anche qui, in alcuni casi è ematogena o linfogena, in altri orale o per propagazione da parti vicine; si presenta per lo più in individui già tubercolosi, talvolta in soggetti apparentemente sani. La forma tubercolare della ghiandola sottomascellare è più rara.

Se dunque conosciamo bene le lesioni delle ghiandole salivari in tutti questi casi, nei quali i fenomeni clinici richiamano l'attenzione su di esse, non altrettanto note invece sono tali lesioni in quelle forme morbose in cui le ghiandole salivari medesime non offrono alcun sintomo clinico, ma nelle quali però, o per la gravità del processo infettivo, o per la speciale sua localizzazione in prossimità della cavità orale, dove le ghiandole hanno il loro sbocco, si può con qualche probabilità ritenere che queste debbano risentire l'azione dell'agente patogeno tossico o batterico.

Per queste considerazioni appunto abbiamo voluto studiare le ghiandole salivari in alcuni casi di malattia infettiva o tossica, durante il decorso dei quali esse non avevano dato luogo ad alcun sintomo speciale. Sperimentalmente abbiamo poi cercato di provocare negli animali varie forme infettive per vedere se e quanto ne venivano influenzate le ghiandole salivari.

Le osservazioni sull'argomento non sono molto numerose: l'*Hoffmann*, il quale ha studiato le lesioni dei vari organi nel tifo addominale, dice che nelle ghiandole salivari si verifica una proliferazione delle cellule ghiandolari con ritenzione di secreto e con successiva degenerazione delle cellule proliferanti: tali lesioni potrebbero ripararsi od avere per esito una parotite suppurativa.

Anche nella rabbia si sono trovate lesioni delle ghiandole salivari: così *Nepven*, in un ragazzo morto di rabbia, trovò infiltrazione del connettivo interstiziale; infiltrazione e degenerazione degli epiteli trovarono pure *Elsenberg* e *Kosjokow; Zardo* descrisse delle alterazioni nel processo di secrezione delle ghiandole salivari dei conigli affetti da rabbia sperimentale.

Nelle forme avanzate di tubercolosi umana, l'*Harris* trovò spesso sclerosi delle ghiandole salivari per aumento del connettivo interstiziale e talvolta una infiltrazione localizzata in alcune parti del tessuto.

* * *

Neppure le ricerche sperimentali sui processi infettivi delle ghiandole salivari sono numerose ed esaurienti. *Claisse* e *Duprè* hanno tentato di infettare la parotide del cane attraverso il dotto di Stenone coi comuni cocchi piogeni; la infezione riusciva solamente, e non in tutti i casi, quando si impediva, colla legatura o con un ostacolo meccanico, la secrezione normale della saliva, oppure traumatizzando dall'esterno la ghiandola. Questi sperimentatori ritengono che la corrente salivare impedisca l'infezione batterica ascendente e che la saliva stessa abbia una certa azione battericida sui microrganismi, come è stato dimostrato dal *Sanarelli* e confermato dal *Triolo*.

Biedl e *Kraus* videro che stafilococchi, iniettati nel circolo sanguigno, non si ritrovano nella saliva, almeno nelle prime due ore dopo l'iniezione.

La produzione sperimentale della tubercolosi nelle ghiandole salivari è riuscita per puntura intraghiandolare nel coniglio (*Valude*) e nella cavia (*Paoli*); il *Pinoy* nel cane l'ha ottenuta, in un caso sopra quattro esperimenti, anche per iniezione diretta della cultura di bacilli nel dotto escretore previa abolizione della secrezione salivare per mezzo della atropina; ottenne pure la tubercolosi delle ghiandole per iniezione parenchimale diretta e per via endovenosa.

Il *Fiorani* sopra sette casi di inoculazione diretta, con successiva legatura, nel dotto di Warton dei cani, in uno solo ottenne la tubercolosi della ghiandola sottomascellare; la infezione si produsse invece costantemente traumatizzando prima la ghiandola.

* * *

Prima di riferire i resultati delle nostre ricerche sperimentali, accenniamo brevemente a quelli dell'esame istologico di alcune ghiandole salivari tolte dal cadavere [1].

---

[1] Il materiale per queste osservazioni ci fu cortesemente fornito dal Prof. *Banti*, direttore dell'Istituto di Anatomia patologica.

Sono stati sottoposti all'osservazione sette casi di difterite, due di tubercolosi diffusa, due di tubercolosi polmonare, tre di ileo-tifo, uno di polmonite, uno di peritonite purulenta, ed uno di sarcomatosi viscerale diffusa.

I pezzi venivano fissati in sublimato saturo e in alcool, inclusi in paraffina e le sezioni colorate con ematossilina od emallume e eosina o con le colorazioni speciali per la ricerca dei batteri.

L'esame istologico fece rilevare quanto segue:

In tutti i casi di difterite, eccetto uno, abbiamo trovato lesioni, per quanto non molto estese. In uno esiste forte replezione vasale, negli altri prevale un aumento del connettivo interstiziale dei lobuli ghiandolari, il quale in qualche caso si presenta in parte colpito da metamorfosi ialina: è scomparso il grasso in esso normalmente contenuto. Si mostrano molto ingranditi quelli accumuli di linfociti, che, anche in condizioni normali, si riscontrano nel connettivo interstiziale; talvolta si presentano in forma di veri focolai d'infiltrazione parvicellulare, localizzati a preferenza attorno ai dotti escretori della ghiandole, oppure assumono l'aspetto di follicoli linfatici.

A carico degli epiteli le alterazioni più gravi si verificano in quelli dei dotti escretori, che spesso sono tumefatti, e, nei condotti salivari, hanno perduto la caratteristica striatura bacillare; spesso anche sono distaccati dalla membrana basale e riuniti in un cumulo nel lume del condotto. Meno alterati sono gli epiteli secernenti dei tubuli mucosi e sierosi, talvolta però, e segnatamente quelli dei tubuli sierosi, sono rigonfi e mostrano una vacuolizzazione della parte basale, mentre nella parte centrale il protoplasma, contenente il nucleo, è uniformemente colorito e granuloso come normalmente. In certi casi la cellula è completamente distaccata dal suo punto d'impianto.

Quando vi sono alterazioni delle ghiandole sottolinguali si presentano nelle stesse forme, ma sempre molto meno intense.

Nelle forme di tubercolosi abbiamo trovato lesioni più gravi, ed in una di esse le ghiandole salivari apparivano macroscopicamente tumefatte ed arrossate nella superficie di taglio.

Anche in questi casi sono rilevanti le alterazioni del tes-

suto interstiziale, che si presenta aumentato di volume e privo di grasso.

I vasi, e molto più i dotti escretori, sono circondati da abbondante connettivo, quasi sempre in metamorfosi ialina e che manda sepimenti a dividere i lobuli ghiandolari.

Gli ammassi di cellule rotonde che infiltrano tale connettivo si presentano anche qui straordinariamente ingrossati ed intorno ai dotti escretori si trovano veri focolai d'infiltrazione, che non si vedono invece intorno ai vasi; nel mezzo a questi focolai, in un caso (di tubercolosi polmonare) abbiamo trovato dei noduli costituiti di cellule epitelioidi e linfoidi e talvolta con cellule giganti; un fatto che non ci sembra privo di importanza è che alcuni di questi tubercoli presentano come una cavità o un lume, il quale è tappezzato da un epitelio più o meno ben conservato, simile a quello dei dotti escretori della ghiandola salivare, tanto che appare evidente che il tubercolo abbia preso origine dalla parete di un condotto; in alcuni di questi noduli tubercolari abbiamo anche potuto dimostrare la presenza di bacilli della tubercolosi.

A carico dei vasi si nota qualche volta ispessimento e metamorfosi ialina dalla parete. Gli epiteli dei condotti escretori sono quasi sempre distaccati dalla membrana basale, rigonfi e talvolta riuniti in un ammasso protoplasmatico ricco di nuclei.

Gli epiteli secernenti sono più estesamente alterati che nei casi di difterite: si presentano anche qui rigonfi, vacuolizzati alla base, desquamati; ma di rado esiste una distruzione cellulare completa; nè tutte le parti della ghiandola sono ugualmente alterate. Le ghiandole sottolinguali in questi casi presentano pure lesioni parenchimali e infiltrazioni parvicellulari; non mai però tanto estese come le sottomascellari, in oltre in esse non si sono mai ritrovati tubercoli.

Nei casi di tifo abbiamo costantemente osservato focolai d'infiltrazione parvicellulare negli spazi connettivali interlobulari intorno ai dotti escretori e anche più specialmente intorno ai vasi; focolai questi assai più numerosi ed estesi che nei casi precedentemente descritti di difterite e di tubercolosi; il tessuto nelle zone ad essi vicine presenta talvolta rigonfiamento, vacuolizzazione, distacco o distruzione più o meno completa degli epiteli secernenti; il con-

nettivo si mostra spesso aumentato di volume e in qualche parte in metamorfosi ialina; gli epiteli dei condotti escretori sono per lo più ben conservati; i capillari sono talora ripieni di sangue.

Nel caso di polmonite non abbiamo riscontrato alterazioni parenchimali degne di nota, solo era evidente la replezione vasale.

Nel caso di sarcomatosi si rilevano fatti degenerativi degli epiteli dei tubuli escretori e secernenti analoghi a quelli già descritti nella difterite e tubercolosi: cioè vacuolizzazione e distacco delle cellule. Lesioni simili trovammo anche nel caso di peritonite nel quale esisteva pure una notevole infiltrazione parvicellulare, specialmente intorno ai vasi.

Risultava dunque da questi reperti, per quanto non numerosi, che in qualche malattia infettiva le ghiandole salivari, pur non presentando in vita alterazioni apprezzabili, subivano l'azione delle tossine circolanti nel sangue, o potevano talvolta andar soggette a lesioni per infezione ascendente d'origine orale, come dimostrerebbero il reperto dei focolai d'infiltrazione parvicellulare intorno ai dotti escretori a preferenza che intorno ai vasi, le alterazioni dell'epitelio dei dotti medesimi, ed infine il reperto dei tubercoli originati nella loro parete.

Dati questi risultati abbiamo cercato di vedere per via sperimentale come si comportassero le ghiandole salivari degli animali di fronte alle varie forme d'infezione tanto generale dell'organismo che locali delle ghiandole; sia per inoculazione parenchimale diretta, sia per la via del dotto escretore; e se infine risentissero l'influenza dei processi infettivi localizzati nella cavità orale. Perchè, specialmente nelle forme di difterite, di tifo e di tubercolosi, se è in giuoco un agente batterico o tossico circolante nel sangue, non bisogna dimenticare che anche nella mucosa della cavità orale si svolgono processi infettivi di notevole importanza; e spesso inoltre, segnatamente nelle forme febbrili, questa mucosa è arida per la diminuita secrezione salivare. Anzi a questo fatto, come già dicemmo, si è dato da varî autori grande valore per spiegare la patogenesi delle parotiti terminali delle gravi malattie infettive, nelle quali spesso l'esame istologico della ghiandola dimostra che l'infezione dell'organo avvenne per via ascendente dal condotto escretore.

Ricerche sperimentali.

Abbiamo voluto vedere in primo luogo come si comportassero le ghiandole salivari nelle forme di *setticemia sperimentale,* e ci siamo serviti, come agente patogeno, del *bacillo del carbonchio* e dello *stafilococco piogeno.*

Si sono sottoposte all'osservazione le ghiandole salivari di una cavia, di un agnello e di un capretto morti tutti in pochi giorni per setticemia carbonchiosa e nei quali l'esame batteriologico fece rilevare la presenza di microrganismi nel sangue. In tutti e tre i casi le ghiandole salivari contenevano i bacilli del carbonchio in quantità notevolissima; questi occupavano i capillari, più raramente i vasi di maggior calibro, in alcuni punti in tale abbondanza che tutto un capillare ne era ripieno. Il parenchima ghiandolare non mostrava lesioni apprezzabili e neppure il tessuto interstiziale presentava fatti di reazione infiammatoria; i dotti escretori erano normali.

I casi di setticemia stafilococcica, da noi osservati, riguardano due conigli ed una cavia, questa morì tre giorni dopo l'iniezione endoperitonale di un essudato di peritonite purulenta; le colture fatte dal suo sangue dettero sviluppo a stafilococchi; i due conigli morirono in circa 24 ore per iniezione di cultura di stafilococco nella vena marginale dell'orecchio; anche dal loro sangue si ricavò il microrganismo. Le ghiandole salivari di tali animali si presentavano normali, in un caso esisteva forte iperemia; la ricerca microscopica dei microrganismi in esse riescì sempre negativa.

* * *

In una cavia e in un coniglio abbiamo praticata l'*iniezione parenchimale diretta.* Si metteva allo scoperto la ghiandola sottomascellare con un taglio cutaneo e si infiggeva nel tessuto ghiandolare l'ago della siringa; adoperammo culture di stafilococchi. La ghiandola venne estirpata in un caso cinque e nell'altro otto giorni dopo l'iniezione. In entrambi gli animali l'organo si pre-

sentava tumefatto e arrossato e conteneva un ascesso con pus giallastro. L'esame microscopico mostrava in alcuni punti distruzione completa del tessuto, del quale restava solo un detrito amorfo con abbondantissimi microrganismi; altrove la struttura ghiandolare era conservata, ma il tessuto appariva fortemente infiltrato di leucociti, con microrganismi dentro e fuori dei vasi ed anche nelle cellule; qua e là piccoli ascessi circondati da connettivo giovane e focolai d'infiltrazione specialmente perivasali; dovunque iperemia e edema del connettivo.

* * *

Per gli esperimenti di *infezione per la via del dotto escretore* abbiamo adoperato i cani.

In un primo animale si praticò l'inoculazione di cultura in brodo di stafilococco nel dotto di Stenone, messo allo scoperto con un taglio cutaneo, e successivamente legato al di sopra del punto d'inoculazione. La ferita cutanea non si chiuse completamente e dopo alcuni giorni ne esciva un liquido dell'apparenza di saliva. Si può ritenere che la legatura del dotto abbia tenuto solo temporaneamente. L'animale fu sacrificato al nono giorno; la ghiandola estirpata non presentava lesioni macroscopiche, i ganglî linfatici vicini erano tumefatti. All'esame microscopico il tessuto appariva in alcuni punti normale, in altri infiltrato più o meno abbondantemente di leucociti, in special modo intorno ai dotti escretori, con connettivo edematoso; l'epitelio secernente ed escretore era ben conservato; i canalicoli escretori non presentavano dilatazione; alcuni di essi contenevano poco essudato. Nel tessuto non si vedevano microrganismi.

La medesima esperienza venne praticata in un secondo cane dal lato destro, inoltre al quinto giorno dall'operazione si iniettò la cultura di stafilococco piogeno anche dal lato sinistro e questa volta per l'orifizio buccale del dotto di Stenone. Si sacrificò l'animale all'ottavo giorno dopo la prima inoculazione. Alla necroscopia fu trovata la ferita cutanea (dal lato destro) aperta e leggermente suppurante; la parotide sinistra assai tumefatta ed arrossata, molto meno la destra; i ganglî linfatici della regione erano ingrossati da

ambedue i lati. In entrambe le ghiandole l'esame microscopico fece rilevare i segni di una forte reazione infiammatoria; iperemia e abbondantissima infiltrazione parvicellulare del connettivo interstiziale e intorno ai dotti, diapedesi di globuli rossi, in qualche punto formazione di veri e propri ascessi con distruzione del parenchima e presenza di microrganismi, che però non si ritrovarono nei dotti; di questi alcuni contenevano essudato; essi nella parotide destra non apparivano dilatati, perchè anche qui la legatura aveva ceduto dopo poco tempo.

In questi casi dunque si era prodotta la parotite suppurativa tanto colla legatura, anche temporanea, del dotto escretore, quanto colla semplice iniezione del microrganismo patogeno attraverso il suo orificio buccale.

* * *

In un' altra serie di esperienze abbiamo voluto vedere se producendo un' *infezione locale della mucosa della bocca,* era possibile determinare per via ascendente anche l' infezione delle ghiandole salivari.

In cinque conigli abbiamo provocato una stomatite pennellando prima la mucosa orale con sostanze irritanti o caustiche, quali l' olio di croton o l' acido solforico concentrato o il nitrato d' argento e nei giorni successivi mantenendola con pennellature quotidiane di cultura di stafilococco piogeno in tre casi e di streptococco negli altri due. Occorreva un trattamento assai energico, perchè la mucosa è molto resistente e la stomatite abbandonata a sè aveva grande tendenza alla guarigione. Degli animali così trattati quattro morirono spontaneamente, due dopo otto giorni, uno dopo cinque e l' altro dopo quindici, il quinto fu sacrificato al venticinquesimo giorno. In tutti si trovarono delle forme più o meno estese di polmonite e pleurite purulente dovute al microrganismo col quale si provocava la stomatite.

L' esame microscopico delle ghiandole salivari di questi animali non fece rilevare nessun fatto flogistico, che stesse ad indicare una infezione ascendente; solo in qualche caso esisteva iperemia. Le cellule dei tubuli secernenti ed escretori apparivano normali.

In tali casi dunque le ghiandole salivari non avevano risentito del processo infettivo che si svolgeva nella mucosa orale. Non è però da escludere che ciò possa avvenire ove si riesca a mantenere per un maggior tempo la stomatite, avvicinandosi così di più alle condizioni che si verificano nell' uomo, specialmente nelle malattie infettive a lungo decorso (tifo, tubercolosi, ecc.).

* * *

Un' altra serie di esperienze abbiamo intrapreso col *bacillo tubercolare* allo scopo di vedere se in animali resi artificialmente tubercolosi, le ghiandole salivari mostrassero lesioni specifiche e inoltre se esse fossero realmente assai resistenti all'infezione diretta per la via del condotto escretore, come risulterebbe da alcune ricerche.

Abbiamo infettato per via peritoneale nove cavie, alcune con materiale tubercolare umano, altre con culture virulente di tubercolosi umana; tutti gli animali morirono in un tempo variabile da diciotto a cinquantun giorni dopo la inoculazione, presentando delle forme di tubercolosi peritoneale e viscerale; per lo più erano colpiti la milza ed il fegato. In nessuno di questi casi trovammo lesioni tubercolari specifiche delle ghiandole salivari, per quanto ne siano state esaminate un gran numero di sezioni.

Tali risultati sperimentali discordano con ciò che fu trovato nelle ghiandole salivari estratte da cadaveri tubercolosi, ma è necessario ricordare che negli animali la durata relativamente breve del processo infettivo può avere impedito una diffusione così estesa di esso da interessare gli organi da noi osservati.

* * *

Su due cani, animali che meglio degli altri si prestano a questa operazione, praticammo l' inoculazione di *bacilli tubercolari* nella parotide attraverso l'orificio buccale del dotto di Stenone.

In un cane l' inoculazione fu praticata una prima volta da ambo i lati e occludendo dal lato destro l'orificio con un punto di sutura nella mucosa: dopo sei giorni dal lato sinistro fu ripetuta l' iniezione e nello stesso modo fu occluso il dotto anche da que-

sto lato. Le occlusioni fatte con tale sistema erano solo temporanee perchè dopo alcuni giorni il punto cedeva e l'orificio tornava ad essere pervio.

L'animale fu sacrificato al venticinquesimo giorno dalla prima inoculazione.

La necroscopia fece rilevare solo una tumefazione delle ghiandole linfatiche della regione parotidea. Delle ghiandole parotidi furono esaminate numerosissime sezioni: la destra apparve completamente normale; la sinistra presentava qualche piccolo focolaio di infiltrazione attorno ad alcuni dotti, nessuna lesione tubercolare specifica.

Il secondo cane fu trattato nel medesimo modo: da un lato si ripetè l'iniezione per tre volte a cinque giorni di distanza: l'animale fu ucciso dopo un mese; nelle parotidi non si riscontrarono lesioni tubercolari specifiche: da un lato esisteva uno scarso essudato in alcuni dei dotti escretori più grandi.

Tali risultati, dai quali vien confermata la resistenza delle ghiandole salivari, almeno nei cani, all'infezione tubercolare per la via del dotto escretore, si accordano assai bene con quelli ottenuti dal *Pinoy*. L'arresto della corrente salivare da noi prodotto con la occlusione, per quanto temporanea, dell'orificio del canale escretore e le ripetute iniezioni, dovevano favorire l'infezione anche più delle iniezioni di atropina delle quali il *Pinoy* si serviva per diminuire la secrezione salivare.

L'infezione tubercolare che questo autore ottenne in uno dei suoi esperimenti è forse da attribuirsi, come egli stesso fa rilevare, alla quantità eccessiva di liquido iniettato (8 c.c.) che può aver causato la rottura della parete canalicolare: le iniezioni da noi praticate non superarono mai la quantità di un centimetro cubo di un'emulsione di bacilli tubercolari in brodo.

Neppure discordano i nostri resultati da quelli del *Fiorani*, al quale l'infezione tubercolare della sottomascellare riescì solo nella ghiandola traumatizzata e non mai in quella sana; eccetto in un caso, nel quale l'autore stesso ammette possa essere intervenuta qualche causa d'errore.

Prima di terminare diremo che abbiamo avuto occasione di esaminare le ghiandole salivari di tre cani affetti da diabete pan-

creatico, e quelle di un cane avvelenato cronicamente con piombo. Le prime si presentavano normali, le seconde fecero rilevare un certo aumento del connettivo interstiziale con parziale degenerazione ialina, più notevole nella parotide che nella sottomascellare.

* * *

Riassumendo ora brevemente quanto risulta dalle suesposte ricerche, crediamo poter formulare le seguenti conclusioni:

1°. In alcune malattie infettive le ghiandole salivari vanno soggette a lesioni degenerative ed infiammatorie dipendenti o dall'intossicazione generale o dalla localizzazione in esse dell'agente patogeno per infezione ascendente dalla cavità orale.

2°. In qualche forma setticemica sperimentale (carbonchio) è possibile riscontrare i microrganismi nelle ghiandole salivari.

3°. L'inoculazione parenchimale diretta di cocchi piogeni nelle ghiandole salivari dà luogo ad un processo suppurativo di questi organi.

4°. L'inoculazione di cocchi piogeni, per l'orificio orale del dotto di Stenone nel cane è sufficiente a provocare una parotite suppurativa.

5°. Le ghiandole salivari del coniglio non risentono alcuna influenza da stomatiti di durata relativamente breve.

6°. Negli animali (cavie) morti per tubercolosi peritoneale e viscerale non si trovano lesioni tubercolari nelle ghiandole salivari.

7°. La ghiandola parotide del cane presenta una notevole resistenza all'infezione tubercolare per la via del canale escretore.

Firenze, 22 Dicembre 1905.

Bibliografia.

HANAU, Ueber die Entstehung der eiterigen Entzundung der Speicheldrusen. (Ziegl. Beitr., IV, 1889).

SANARELLI, Der menschliche Speichel und die pathogenen Mikroorganismen der Mundhöhle. (Centralb. f. Bact. u. Parasit., X, 1892).

CLAISSE et DUPRÉ, Les infections salivaires. (Arch. d. méd. exper., VI, 1894).

IANOWSKY, Ein Fall von Parotitis purulenta hervorgerufen durch den Typhusbacillus. (Centralb. f. Bact. u. Parasit., XVII, 1895).

BIEDL und KRAUS, Weitere Beiträge über die Ausscheidung der Mikroorganismen durch drüsige Organe, (Centralb. f. d. gesam. Mediz., 1896).

TRIOLO, Azione della saliva sui bacteri. (Lavori del laborat. dell'Istit. di Igiene di Palermo, III, 1897).

HARRIS, The condition of the salivary glands and pancreas in chronic tuberculosis. (Journ. of. Path. and Bacter., V, 1898).

PINOY, Tubercolose experimentale de la sousmaxillaire chez le chien. (C. R. de la Soc. de Biol., 28 oct. 1899).

MAYER, Ueber das Wachsthum von Mikroorganismen auf Speicheldrusen und Mucinnährboden. (Centralb. f. Bact. u. Parasit., XXV, 1899).

ZARDO, Le alterazioni secretorie delle gh. salivari, ecc. (Lo Sperimentale, 1900).

MARZOCCHI e E. BIZZOZERO, Sulle conseguenze della legatura del dotto di Stenone. (Giorn. della R. Acc. di Med. di Torino, XI, 1903).

FIORANI, Alcune ricerche sulla flora bacterica delle ghiandole salivari. Tubercolosi sperimentale delle gh. salivari. (Riforma Medica, 1904).

GILBERT et LIPPMANN, Le microbisme salivaire normale. (C. R. de la Soc. de Biol., n. 8, 1904).

LUBARSCH, Ostertag Ergebnisse, 1898-902.

Revue de la Tuberculose, 1897-98.

[Dal Laboratorio della Clinica chirurgica
della R. Università di Genova].

TRAPIANTI DI MIDOLLO OSSEO.

(Con una tavola).

Studio sperimentale

per il Dott. V. PORCILE.
(Assistente)

Primo ad occuparsi dei trapianti di midollo osseo fu *Ollier* (1). Egli sperimentò sopra conigli, piccioni, polli, cani e gatti, facendo il trapianto da un animale ad altro della medesima specie, senza che mai gli sia riuscito di osservare ossificazione o calcificazione. Nello spazio di circa due mesi tutto il midollo era scomparso per riassorbimento o abbondantemente infiltrato di grasso o trasformato in vero tessuto adiposo.

Esperienze analoghe vennero ripetute più tardi da *Goujon* (2). In sei casi, sopra una trentina, egli ottenne produzione di osso: nella maggior parte degli altri casi gli innesti avrebbero attecchito, ma si sarebbero poi riassorbiti o trasformati in grasso. L'A. osservò ancora che anche l'osso neoformato poteva, successivamente, scomparire per riassorbimento; ciò che gli ha fatto credere che degli insuccessi di *Ollier* sia da cagionarsi il periodo troppo tardivo, in cui venne fatta l'osservazione. Dai risultati del suo lavoro l'A. è indotto ad attribuire al midollo osseo isolato e trapiantato in altra parte dell'organismo, in animali della medesima specie, un certo potere osteogenetico: al buon esito si richiede

(1) Ollier, *Regeneration des Os.* Tome I, pag. 117, 1867.

(2) Goujon, *Recerches experimentales sur les propriétés phisiologiques de la moelle des os.* (Journal de l'anatomie et de la Phisiologie, 1869).

midollo giovane e trapianto in tessuto ben vascolarizzato; nei muscoli, ad es., a preferenza che nel tessuto sottocutaneo.

Baikow (1) intraprese due serie di esperienze. In una prima innestò midollo osseo di un cane ad un altro, sotto la cute, ed in queste esperienze l'esito fu sempre negativo.

Nella seconda serie il trapianto era fatto sotto la cute dello stesso animale, da cui veniva tolto il midollo: l'A. si valse, un solo caso eccettuato, di midollo femorale.

Nella metà dei casi egli potè osservare formazione di tessuto osseo, dal più semplice abbozzo fino ad osso perfettamente sviluppato con tipiche lamelle, corpuscoli ossei, spazi midollari, midollo e vasi. Ricerche microscopiche gli hanno dimostrato che alla formazione ossea precede trasformazione del midollo in tessuto connettivo fascicolato, da cui poi si sviluppano cellule ossee e sostanza intercellulare omogenea; oppure si sviluppa, prima, dal tessuto connettivo un tessuto cartilagineo e da questo, poi, il tessuto osseo.

Ma l'A. non può escludere un altro modo ancora di produzione dell'osso: il passaggio diretto dalle cellule midollari in cellule cartilaginee ed ossee.

Ad altre conclusioni che *Goujon* e *Baikow* giunse *Maas* (2).

Il midollo osseo, che egli trapiantò sotto la cute o nei muscoli o nella cavità addominale, sempre veniva riassorbito, senza che mai si sia mostrato un principio di ossificazione.

Il proposito di ben mettere in chiaro il potere osteogenico del midollo osseo e la sua importanza nella formazione del callo indusse *Bruns* (3) a ritornare agli esperimenti dei trapianti. Dapprima egli condusse le sue esperienze alla maniera di *Ollier* e *Goujon*, innestando, cioè, da un animale ad altro della medesima specie; ciò che non gli diede mai traccia di ossificazione del midollo innestato. In altre diciannove esperienze egli trapiantò il

---

(1) BAIKOW, *Ueber Transplantation von Knochenmarck.* (Centralblatt für die medicinischen Wissenschaften, 1870).

(2) MAAS, *Ueber das Wachstum und die Regeneration der Röhrenknochen mit besonderer Berücksichtingung der Callusbildung.* (Archiv für klinische Chirurgie, Bd. XX, 1876).

(3) BRUNS, *Ueber Transplantation von Knochenmarch.* (Archiv für klinische Chirurgie, Bd. XXVI, 1881).

midollo sotto la cute dell'animale stesso, da cui era stato tolto. L'esito fu positivo in dodici casi.

Con osservazioni fatte dopo periodi vari da sei fino a quaranta giorni, l'A. potè constatare la formazione ora di piccoli noduli ossei isolati, ora di noduli confluenti, fino ad avere in un caso un pezzetto osseo della lunghezza di circa due centimetri e della larghezza di oltre mezzo centimetro.

Il microscopio gli dimostrò che lo sviluppo osseo seguiva alla formazione di tessuto connettivo per trasformazione diretta o per trasformazione indiretta, attraverso lo stadio cartilagineo.

La presenza di non rare cellule giganti attorno all'osso neoformato lascerebbe comprendere all'A. come esso possa, in un periodo più o meno tardo, andare incontro a riassorbimento. *Bruns* crede che il potere osteogenico non sia esclusivo del midollo rosso giovane: anche il midollo giallo può acquistare sì fatta proprietà.

Dopo *Bruns* è da ricordarsi *Kölliker* (1), il quale concorda coll'autore sopracitato ed aggiunge in oltre di avere osservato produzione di tessuto osseo da midollo innestato nella camera anteriore dell'occhio e nella cavità peritoneale di conigli.

Bonome (2), ne' suoi studi intorno alla rigenerazione del tessuto osseo, non avrebbe mai osservato che il midollo osseo isolato, innestato nei muscoli ed anche in organi molto irrorati, ad es., timo, manifesti alcun processo progressivo.

Risulta dall'esposizione sommaria, che io ho fatto, dei principali lavori intorno all'argomento, che la questione del valore e della sorte da attribuirsi al midollo osseo trapiantato in altri tessuti tende a risolversi nel senso che il midollo possegga un certo potere osteogenetico allorchè il trapianto è eseguito sullo stesso animale. Chè quando si tratti di trapianti fatti da uno ad altro animale, contuttochè della medesima specie, le opinioni sono meno concordi; o, meglio, si propende dai più a togliere, in questo caso, al midollo ogni virtù rigenerativa.

Parve a me essere di qualche utilità il riprendere questo

---

(1) Kölliker, *Ueber Transplantation von Knochenmarck* (*Leipzig*). (Centralblatt für Chirurgie, n. 37, 1881).

(2) Bonome, *Intorno alla rigenerazione del tessuto osseo.* (Archivio per le scienze mediche (*Bizzozero*), Vol. IX, n. 9, 1885).

studio nella sua seconda parte, la quale, come è detto, si presentava più bisognosa di ulteriori ricerche.

Eseguire innesti di midollo giovane in animali giovani della medesima specie o di specie differente e studiare le modificazioni del tessuto innestato, a periodi varî e successivi, questo fu l'argomento principale del lavoro. Come animali da esperimento adoperai conigli, sopratutto, e cani. L'esito infausto, perchè seguito da suppurazione, o nullo, che mi diedero i primi innesti sotto la cute del coniglio, mi indussero presto ad abbandonare sì fatto procedimento, e prescelsi, per gli innesti successivi, i muscoli e, sopratutto, organi parenchimatosi: fegato, rene, milza. Questi tre ultimi organi a consistenza modica ed omogenea, a vascolarizzazione ricchissima ed ugualmente distribuita in ogni minima parte, mi parvero prestare all'innesto un terreno bene adatto sia a mantenerlo nutrito sia a concedergli spazio a proliferare.

Questi vantaggi, in verità, non vanno disgiunti da altre cagioni di difficoltà, delle quali verrà detto ben tosto. In un solo caso ricorsi al trapianto nell'omento, collocando un pezzetto di midollo in una tasca artificialmente prodotta al suo margine inferiore coll'aiuto di qualche punto di sutura.

Il midollo, di cui mi valsi ne' miei esperimenti, venne tolto dal femore o dalla tibia. Non è difficile, negli animali giovani, estrarre intero il cilindro midollare diafisario: io ne trapiantai, a seconda dei casi, pezzetti della lunghezza da mezzo ad un centimetro.

Soltanto in un caso innestai il midollo di un cagnolino di pochi giorni di età in un cane adulto: negli altri casi venne fatto trapianto da coniglio a cane o da uno ad altro coniglio.

Per gli innesti nei muscoli prescelsi la regione lombare, come quella che offre una ricca massa muscolare poco soggetta a spostamenti da contrazione: nel medesimo tempo l'aponeurosi sufficientemente resistente, che la riveste, facilita la chiusura della soluzione di continuo, in cui è deposto il midollo, senza che sia necessario comprendere nella sutura un grande spessore dei muscoli. Alla esecuzione degli innesti nel fegato, nel rene e nella milza opponeva non lievi difficoltà l'emorragia. L'impiego del taglio mediano longitudinale e la compressione dell'ilo fino a completa

sutura della ferita, dopo l'introduzione del midollo, le hanno vinte nel rene, quasi sempre. Nel fegato ho voluto qualche volta innestare il midollo entro le solcature che vi si presentano naturalmente, nei conigli, previo raschiamento della sierosa o prolungamento del solco mediante un taglio; ma anche dopo incisione in una parte qualsiasi dell' organo mi riuscì di rinchiudervi il pezzetto di midollo e frenare, colla sutura, l' emorragia. La piccola milza dei conigli non permetteva neppure di tentare l' operazione in questi animali: la cosa fu condotta, invece, bene a termine, nella milza del cane.

Mi sia lecito ora, prima di procedere ai particolari delle osservazioni, esporre qualche cenno di istologia del midollo. Mi limiterò a dire del midollo del coniglio, ed ancora vorrò tenermi lontano qui dall'entrare nei problemi, che vi si collegano, quali la sua funzione ematopoietica ed il valore fagocitico dei megacariociti.

Così come mi fu dato di osservarlo nelle ricerche, ch'io feci in ordine al mio lavoro, il midollo delle ossa lunghe del coniglio si presenta costituito da un reticolo connettivale a maglie esilissime, da abbondanti capillari sanguigni e dagli elementi cellulari propri della sostanza midollare. La sostanza connettivale intercellulare è a struttura omogenea piuttosto che fibrillare, e spesso appare affatto trasparente, quasi di natura mucosa, ed i nuclei ne sono scarsi, sottili, allungati: ma alla periferia del midollo, in vicinanza immediata dell'osso, si mostrano invece assai abbondanti, grandi, ovalari, disposti sopra lunghe serie, secondo l'asse maggiore diafisario. I vasi sanguigni hanno d'ordinario pareti proprie ben evidenti, con rivestimento endoteliale caratteristico; altra volta le pareti sono meno nettamente individualizzate, sottilissime, con scarsi nuclei, o il vaso si perde in spazi lacunari, il cui limite dalle parti circostanti è più facile ad ammettersi che a dimostrarsi.

Degli elementi cellulari, che sono contenuti nei vasi sanguigni o addossati agli stessi e accumulati lungo il loro decorso sono a considerarsi i globuli rossi, le cellule midollari, le cellule eosinofile, le cellule giganti a nucleo in gemmazione: vi sono, infine, le cellule adipose. I globuli rossi sono gli stessi della grande circolazione: soltanto possono nel midollo dell'animale giovane, mostrarsi forniti di nucleo e presentare esempi di mitosi. Le cellule midollari,

così dette perchè caratteristiche del midollo, predominandovi esse per numero ed importanza, hanno grandezza varia, superiore, quasi sempre, a quella di un globulo rosso spesso da 1 o tre volte maggiore; la forma è tondeggiante od ovale, e così pure la forma del nucleo: il protoplasma è finissimamente granuloso. Vi si incontrano, fra mezzo, elementi, che in nulla differiscono dai globuli bianchi del sangue e, meno frequenti, altri che assomigliano ai linfociti. Le cellule eosinofile meritano, a mio avviso, che se ne faccia, nel coniglio, un cenno a parte. Della grandezza delle cellule midollari, qualche volta più grandi, hanno contorno meno regolarmente delimitato: le loro granulazioni sono assai più grandi, più distinte, d'un rosso intenso splendente all'azione dell'eosina. Il nucleo è unico, tondeggiante, ma d'aspetto meno vescicolare, o allungato, ricurvo a ferro di cavallo o multiplo; qualche volta le granulazioni non lasciano scorgere che un piccolo nucleo alla periferia della cellula. S'incontrano le cellule eosinofile nei vasi sanguigni e negli spazi lacunari, più spesso fuori di essi: non raramente serie lineari o veri cumuli alla periferia del midollo. Le cellule giganti a nucleo in gemmazione sono pure, come le cellule midollari, caratteristiche del midollo. Occupano, a preferenza, gli spazi in cui si intersecano più capillari sanguigni; per lo più isolate, qualche volta riunite in numero di due o tre. La forma è tondeggiante, qualche volta irregolarmente raggiata alla periferia; vario il volume, dalle dimensioni doppie d'una cellula midollare fino a grandezza cinque e più volte maggiore. I nuclei, che variano in numero da tre o quattro fino ad oltre una ventina, vi sono accumulati al centro a disposizione moriforme o disposti alla periferia a ferro di cavallo. Le cellule adipose, con tuttochè più proprie del midollo adiposo, non mancano nel midollo rosso: sono grandi, tondeggianti e siedono nelle aree costituite dallo intreccio del connettivo e dei vasi, in intima connessione.

Il midollo giovane è caratterizzato ancora dalla ricchezza delle mitosi ne' suoi elementi cellulari.

Ho già detto come se ne possano osservare anche nei globuli rossi; ma il loro numero è notevole sopratutto nelle cellule midollari, non scarso nelle cellule eosinofile. Nelle cellule a nucleo in gemmazione gli esempi di mitosi sono ben rari; se non si vogliano

ascrivere a questi elementi le cariocinesi che si osservano nelle cellule midollari. Ma il nesso fra queste e le cellule giganti non è finora ben provato. Qualche volta mi è occorso di osservare cellule a nucleo in gemmazione racchiudenti nella loro massa protoplasmatica un altro elemento, un globulo rosso, ad es., o resti d'una cellula midollare o eosinofila. Dirò ancora che, per ricerche fatte allo scopo, coll'aiuto, specialmente, della colorazione al bleu di metilene, secondo *Unna*, ed alla pironina, secondo *Pappenheim*, sono indotto ad escludere, nel midollo normale di coniglio, la presenza di plasmacellule.

E vengo al risultato degli esperimenti.

Nei muscoli.

Questa serie comprende sei casi; parecchi altri andarono perduti a causa di sopravvenuta suppurazione.

Dei casi, ch'io potei utilizzare, quattro si riferiscono a trapianti da coniglio a coniglio, uno da coniglio a cane e l'altro da cane a cane: i periodi di durata comprendono 5, 10, 13, 25 giorni pei primi quattro, 10 per il quinto, 40 per l'ultimo.

Nel coniglio. — *Dopo 5 giorni* il midollo è riconoscibile, al taglio, per il suo colore giallo rossastro: al microscopio si nota che nella parte centrale esso conserva aspetto quasi normale nel suo insieme, voglio dire nel rapporto numerico e topografico delle parti costitutive: nondimeno i vasi sono meno ripieni e meno nettamente individualizzati, alcune delle cellule midollari hanno forma meno tondeggiante e nucleo meno vescicolare, e v'è scarsezza di cellule a nucleo in gemmazione. Più verso la periferia cresce il numero delle cellule midollari modificate, le quali, anche, per la scomparsa della nettezza dei contorni protoplasmatici si differenziano poco l'una dall'altra ed appaiono piuttosto come grandi nuclei ovali in mezzo ad una sostanza intercellulare omogenea o granulare o finemente striata; qua e là si osserva qualche vaso sanguigno: ogni traccia delle cellule a nucleo in gemmazione è scomparsa. Un tessuto dell'aspetto del connettivo giovane con elementi cellulari più allungati e sostanza intercellulare più nettamente striata fa seguito a ciò, alla periferia, fino a contatto dei muscoli circostanti, attraverso i quali, anche, si addentrano propagini connettivali. In vi-

cinanza immediata della zona ora descritta i muscoli hanno perduto in parte la loro struttura normale: o sono d'aspetto omogeneo o soltanto lasciano scorgere la striatura longitudinale; di contro i nuclei del sarcolemma sono più nettamente visibili, di forma più tondeggiante ed anche in numero maggiore del normale.

Dopo 10 giorni persiste al centro una porzione di midollo ancora riconoscibile, specie a cagione dell'aspetto aereolare importatovi dalle grandi cellule adipose; ma non vi ha traccia delle cellule giganti e le cellule midollari ed eosinofile debbono essersi ridotte al solo nucleo, perocchè si osserva, di fatto, una grande quantità di nuclei ovali o poligonali o ricurvi a ferro di cavallo, fra mezzo i quali è ben scarsa la sostanza intercellulare: rari i globuli rossi.

Alla periferia segue in alcune parti un tessuto connettivo, che in nulla differisce dall'ordinario e giunge fino ai muscoli, in mezzo ai quali si addentra; in altre parti è invece, un tessuto ad elementi cellulari, grandi, triangolari, stellati o poligonali a grandi prolungamenti: la sostanza intercellulare è abbondante e d'aspetto quasi omogeneo. In qualche punto questo tessuto conserva sì fatti caratteri fino a contatto coi muscoli, in altri gli succede ancora un tessuto connettivo più stipato, ad elementi ovali allungati e sostanza intercellulare fibrillare. Nei muscoli si osservano ancora alterazioni come nel caso precedente; ma nei nuclei del sarcolemma è avvenuta una evidente proliferazione, da cui hanno tratto origine serie lineari o gruppi di nuclei ovali con distinto nucleolo. Là, dove i fasci muscolari sono stati più nettamente suddivisi dalla neoformazione connettivale, s'incontrano veri ammassi nucleari compresi in poca sostanza omogenea e circondati da fibrille connettivali o anche, ciò che è più rimarchevole per la interpretazione erronea, a cui potrebbe condurre, si vedono nuclei del sarcolemma grandi, chiari e tondeggianti, circondati da sostanza muscolare divenuta omogenea, a contorno ben netto, i quali hanno acquistato per ciò le apparenze di grandi cellule epiteliali a protoplasma in via di cheratinizzazione.

Dopo 15 giorni. Già macroscopicamente si può giudicare, al taglio, che il pezzetto di midollo, se ancora ve ne è, ha perduto molto delle sue dimensioni: non si vede che un piccolo punto centrale giallastro circondato da muscoli in apparenza poco o nulla alterati. Il microscopio rivela infatti, che il trapianto è andato incontro a riassorbimento; sia questo avvenuto rapidamente per disgregazione meccanica, sia lentamente per processi necrobiotici. Ciò che resta non contiene più che scarsi globuli rossi, pochi nuclei connettivali sottili ed altri più grandi,

tondeggianti, ma pallidi, che rappresentano, forse, i residui delle cellule midollari; qua e là ancora alcune cellule eosinofile, piccole a granuli pallidi. Attorno si ha soltanto un sottile alone connettivale, che si continua fra i muscoli, i quali non presentano altra particolarità che una modica proliferazione dei nuclei in vicinanza immediata della zona centrale.

Dopo 25 giorni. Gli stessi fatti che nel caso precedente, per una parte del midollo; ma, d'un lato alla zona pallida, esile di tessuto midollare quasi scomparso per riassorbimento fa seguito un'altra zona più estesa, la quale è coll'altra in singolare contrasto per la ricchezza e l'intensità della colorazione degli elementi che la costituiscono. Sono in massima parte nuclei raggrinzati o frammenti di nuclei intensamente colorati, resti probabili delle primitive cellule midollari ed eosinofile e di altri elementi immigrativi per processo irritativo: fra mezzo a questi cumuli si disegnano ancora, ma più rare, irregolari e impicciolite le cellule adipose del midollo. Da parte del tessuto muscolare circostante nulla di particolarmente notevole all'infuori di un lieve grado di proliferazione del connettivo interfascicolare e di pochi elementi infiltrati; leucociti e cellule eosinofile.

Nel cane. — Come già ho detto non ho qui a riferire che di due soli casi.

Innesto di midollo di coniglio. — L'osservazione fatta ad *un periodo di 10 giorni* fa riconoscere che il midollo è stato in gran parte riassorbito; ciò che ancora resta ha elementi cellulari radi e pallidi alla parte perifica, elementi più addensati e più intensamente colorati al centro: l'aspetto di questi ultimi lascia vedere, nondimeno, che neppure essi sono al tutto normali nè in via di metamorfosi progressiva.

Innesto di midollo di un cagnolino di tre giorni di vita in un cane adulto. — *Dopo 40 giorni* (fig. 1). All'esame fatto ad occhio nudo, un nucleo centrale, ovale allungato, di colore bianco giallastro rappresenta, sulla superficie di taglio, il trapianto, attorno a cui la sostanza muscolare di colore quasi normale. Dopo trattamento delle sezioni coi liquidi coloranti, la parte centrale ha assunto una colorazione assai più intensa che le parti periferiche. L'esame al microscopio dimostra, al centro, un tessuto, che ricorda il tessuto connettivale, costituito da abbondantissimi nuclei tondeggianti od ovali allungati, riuniti fra loro in serie o in cumuli, con poca sostanza intercellulare omogenea o finissimamente granulare: qua e là l'uniformità dell'aspetto è interrotta da un certo numero di cellule stellate, allungate o poligonali e da sot-

tilissima striatura o dalle cellule adipose, i cui nuclei hanno pure in gran parte proliferato. Alla periferia questo tessuto non manda propagini fra mezzo i fasci muscolari, ma si mantiene nettamente distinto: per altro la sostanza muscolare limitrofa non è al tutto inalterata, e sopratutto vi si osserva una attiva proliferazione dei nuclei, che sono ben evidenti, regolarmente ovalari, chiari e provvisti di nucleolo.

Consideraxioni. — Lo scarso numero di questi esperimenti non concede di trarne grandi insegnamenti. Appare, nondimeno, che, se il midollo osseo d'un coniglio trapiantato nei muscoli d'altro coniglio o del cane qualche volta si distrugge a poco a poco, esso può altra volta attecchire e proliferare. Se la proliferazione proceda più dalle cellule connettivali ed endoteliali che dalle cellule midollari è difficile a dirsi, perchè tutti questi elementi assumono tosto una forma comune, che li avvicina ai fibroblasti. Il tessuto connettivo, che ne risulta, può mostrare, a seconda dei casi l'aspetto del connettivo giovane o del connettivo adulto. Rimarchevole per noi il fatto che il tessuto si mostrò una volta, a periodo di 10 giorni, costituito da elementi stellati e poligonali a contorni frastagliati e da ricca sostanza intercellulare quasi omogenea. Poteva esser questa una fase preparatoria al formarsi d'un tessuto osseo o cartilagineo?

L'esame degli studi successivi nel coniglio rimase senza valore per sì fatta questione: il midollo di cane innestato in altro cane attecchì, ma dopo 40 giorni ancora ci offre un tessuto, il quale non ha alcuna delle caratteristiche del tessuto osseo.

Ho notato più volte, come cosa secondaria, la proliferazione dei nuclei del sarcolemma; essa, a parer mio, deve avere per risultato la ricostituzione della sostanza muscolare distrutta o alterata dal trauma e dall'irritazione del corpo innestato.

Trapianti nel fegato.

Ho già detto, nel riferire della tecnica, che si ha a lottare qui contro l'emorragia. Ma, anche quando si sia riusciti ad immettere nella ferita il trapianto e a chiudere la breccia con sutura, il pericolo d'insuccesso non è cessato. Perocchè il sangue può farsi strada nella ferita stessa con una violenza sufficiente a disgregare il pezzettino di midollo, così che mi accadde talora di non trovare

nel luogo dell'innesto, a seconda del periodo, che solo sangue con pochi resti di midollo o fibrina e pochi detriti cellulari o una cicatrice. Astraendo da questi casi, ho esaminato i seguenti:

Nel coniglio. — Dopo 3 giorni. Anche in questo caso, ch' io cito, si è avuto nel focolaio uno spandimento emorragico, la qual cosa, del resto, era ben indicata dall'aspetto macroscopico della superficie di sezione del pezzo; ma vi si riconosce, al microscopio, che il midollo è stato spappolato solo in minima parte: la parte maggiore è conservata, ma i suoi elementi costitutivi sono evidentemente in via di disfarsi e scomparire. Scarse le cellule midollari e, sopratutto, le eosinofile, scarso e pallido il loro protoplasma, ed i nuclei raggrinzati e conservanti solo pochi granuli di cromatina. Vi si osservano ben conservati alcuni capillari ed anche si vedono qua e là alcune cellule giganti, ma i loro nuclei sono piccoli, più addensati l'uno sull'altro o in parte distrutti. Alla periferia del midollo le cellule epatiche più vicine sono necrosate; più lontano si mostrano fra le trabecole ed attorno alle vie biliari i segni di proliferazione connettivale.

Dopo 5 giorni (fig. 2). Un'area ovale allungata, di colore giallo rappresenta, al taglio, il trapianto. Dopo colorazione delle sezioni, vi si distingue nettamente una zona centrale più grande di colore più intenso del tessuto epatico ed un' altra concentrica quasi incolora, che dal tessuto epatico la separa. Al microscopio si constata che la grande area descritta rappresenta veramente il midollo, il quale conserva bene l'insieme della sua struttura, ma in grado diverso a seconda che si considera la parte periferica o la centrale. Si vedono in questa abbondanti nuclei fortemente tinti e, in più parti, addensati, e vi persistono ancora cellule midollari sufficientemente conservate, nonchè un certo numero di cellule giganti, i cui nuclei per altro, sono in minor numero che d'ordinario, più intensamente colorati e raggrinzati gli uni sugli altri; nella zona periferica restano soltanto qua e là pochi nuclei pallidi e poche cellule disaggregate, disperse in una sostanza finemente granulare e debolmente striata, la quale fornisce ancora, nella sua distribuzione, il disegno della struttura del midollo. Ad uno dei poli questa zona si continua in un fascio di fibrina, che penetra a cuneo fra la sostanza epatica: le cellule epatiche attorno al trapianto sono poco alterate e in qualche tratto della linea di contatto si osservano strie di connettivo proliferato.

Altro caso. — Dopo 5 giorni. In questo caso le modificazioni a cui è andato incontro il midollo sono più uniformemente diffuse: per tutto

si osservano fatti di disgregazione cellulare, nuclei rimpiccioliti e fortemente tinti, solo rarissime cellule a nucleo in gemmazione e scomparsa, in qualche parte, la struttura areolare caratteristica del midollo. Alla periferia circoscrive il trapianto e li separa dal tessuto epatico una zona di tessuto connettivo giovane con cellule fusate o triangolari, a nucleo grande, tondeggiante od ovale. Si vede nettamente, in più parti, che la proliferazione ha tratto origine dal connettivo interlobulare e vi è anche proliferazione non dubbia di qualche dotto biliare; in altre parti pare ancora che sia avvenuta proliferazione dei nuclei di alcune cellule adipose all'estremo limite periferico del trapianto. È a notarsi ancora che, fra mezzo il connettivo, in prossimità del tessuto epatico o del midollo esiste un certo numero di cellule giganti aventi i caratteri delle cellule giganti da corpi estranei.

Dopo 7 giorni. Sulla superficie di taglio l' area del trapianto appare di colore giallo rossastro. Vi e avvenuto, come il microscopio dimostra, un certo grado di spandimento sanguigno, che è rappresentato da cumuli di globuli rossi più o meno alterati e da fibrina; ciò che resta del midollo mostra i segni di disaggregazione e riassorbimento. Pochissime sono le cellule ancora ben conservate: per tutto sono frammenti di nuclei e granuli di colore molto intenso o pallido, e la pallida sostanza intercellulare è finissimamente fibrillare.

Attorno vi è una zona ben evidente di connettivo neoformato, proveniente in questo caso, senza dubbio, dalla sola attività del connettivo interlobulare. Non mancano segni di poliferazione dell'epitelio di qualche condottino biliare: vi è ancora un certo numero di fagociti ricchi di pigmento.

Dopo 10 giorni. Degli elementi cellulari del midollo trapiantato non residuano che poche traccie. L'area centrale più estesa è occupata da una sostanza amorfa pallidamente colorata, in cui si scorgono ampi vacuoli e qua e là pochi granuli dispersi o riuniti in piccoli gruppi: alla periferia si addensano, invece, numerosi elementi a colorazione intensa, i quali rappresentano, evidentemente, in massima parte, un prodotto di infiltrazione, leucociti e linfociti già in gran parte distrutti e qualche cellula eosinofila. Attorno è una zona estesa di tessuto neoformato, in cui, in mezzo al giovane connettivo proveniente dal tessuto interlobulare si osservano sottili tubuli e lunghe serie di cellule dovute all' attività dell' epitelio delle vie biliari.

Dopo 15 giorni (fig. 3). Sulla superficie di taglio si distingue nettamente una zona centrale giallastra, attorno ad essa un alone bianco matto, poi la sostanza epatica di colore normale. Anche dopo colorazione delle

sezioni persiste la differenza di colorito d' un anello intermediario fra il nucleo centrale e la sostanza epatica. Come il microscopio dimostra, la sostanza centrale è rappresentata dal midollo, la cui struttura ed i cui elementi cellulari sono ancora in buon grado conservati. Vi si osservano, è vero, molti nuclei più colorati che d'ordinario e raggrinzati o frammentati, ma vi si riconosce un certo numero di cellule midollari e qua e là cellule a nucleo in gemmazione: queste, per altro, hanno nuclei in minor numero e meno nettamente distinti a causa d' un certo grado di raggrinzamento e difusione a cui sono andati incontro. Attorno, il numero delle cellule midollari ben conservate è maggiore e si riconoscono anche meglio i nuclei delle cellule adipose e gli endoteli dei vasi; poi si passa ad una larga zona di tessuto costituito da cellule grandi con ricco protoplasma, o contorno ovalare stellato o poligonale, con nucleo grande, ovale o tondo, vescicolare e da una sostanza intercellulare pallida, omogenea, finissimamente striata o granulare. Questo tessuto sembra originare dalle parti periferiche del midollo, dal suo connettivo di sostegno, da' suoi vasi, dalle cellule adipose. Nel connettivo interlobulare epatico limitrofo e nell' epitelio delle vie biliari non si hanno segni di attività proliferatrice. In un punto si osserva compreso nel tessuto neoformato un frammento di sostanza epatica necrosata e vi stanno attorno numerose cellule giganti da corpi estranei.

Dopo 15 giorni. La parte del fegato in cui venne fatto l' innesto si presenta rigonfia, di consistenza più dura, elastica. Al taglio si ha la sensazione come se si recidesse collo strumento una cartilagine assai tenera; soltanto in qualche punto si avverte a pena un lieve scricchiolìo.

Sulla superficie di taglio si mostra una zona bianco-grigiastra quasi affatto omogenea d' una grandezza superiore, a un di presso, cinque volte al midollo innestato: attorno vi è il colore della sostanza epatica. Esame microscopico. Soltanto al centro, e non in tutte le sezioni, si osservano ancora traccie di midollo, i cui elementi costitutivi, per altro, hanno perduto in gran parte i loro caratteri normali, come attestano il volume rimpicciolito, la vacuolizzazione dello scarso protoplasma, il raggrinzamento e la frammentazione dei nuclei, la pallida colorazione. Tutto il vasto campo intorno è occupato da un tessuto che offre, nell'insieme i caratteri di un tessuto connettivo giovane, ricchissimo di elementi cellulari, i quali hanno forma e dimensioni varie, ma sono per lo più grandi e fusiformi, più raramente stellati.

Vi si osserva anche per tutto, un certo numero di elementi d'infiltrazione. Ma vi sono da considerare non poche particolarità. In qualche punto sono cumuli di cellule della grandezza di un comune linfocito, di forma tondeggiante o irregolarmente quadrangolare o triangolare, intensamente colorate, le quali circondano da vicino particelle più o meno grandi d' una sostanza omogenea uniformemente tinta. In mezzo ad altri cumuli analoghi ai sopradescritti la sostanza ancora in massima parte omogenea presenta nel suo interno piccoli spazi chiari, ovali o triangolari, incolori: in altri sì fatti spazi sono occupati da un nucleo, che ne ripete un po' imperfettamente la forma. Vi sono altre parti, infine, in cui si presentano zone nastriformi di sostanza quasi omogenea a decorso rettilineo o più spesso flessuoso, a spirale o a forma circolare, nelle quali albergano numerosi elementi aventi tutti i caratteri delle cellule ossee. Lungo queste ultime zone non si osserva l'accumulo di elementi linfocitoidi come attorno alle piccole particelle omogenee, ma vi sono disposte assai regolarmente, una o, più raramente, due serie di cellule più grandi ovali o allungate a protoplasma abbondante e intensamente colorato: i loro nuclei sono ovalari ed a colorazione pure assai intensa.

Da parte del fegato nulla di notevole: nella sua vicinanza immediata il connettivo è più ricco di elementi di infiltrazione fra cui non poche cellule eosinofile e qualche cellula gigante ricca di pigmento.

Rimando la critica di questo caso, come degli altri, a quando avrò esposto le osservazioni, che ancora mi restano, di questa II serie.

Dopo 25 giorni. Sulla superficie di taglio non si vede che una stria bianco-giallastra della lunghezza di 7-8 mm., larga 2 mm. L' esame microscopico fa riconoscere che il midollo è quasi tutto scomparso: quello che ancora resta è a pena riconoscibile a causa dell' estremo grado di alterazione delle cellule e dell'accumulo di elementi d' infiltrazione.

Attorno vi è gran numero di cellule giganti da corpi estranei ed un tessuto connettivo assai ricco di elementi infiltrati, il quale anche si addentra, in più punti, nello scarso midollo residuo e lo suddivide in frammenti secondarii. Notevole la straordinaria abbondanza di cellule eosinofile, specie all' estremo limite, presso il tessuto epatico.

Dopo 45 giorni. Una sottile macchia grigiastra segna ancora sulla superficie di taglio il luogo dell'innesto. Del midollo innestato non si riconosce, al microscopio, alcuna traccia, se non si voglia considerare come resto di midollo una piccola zona di sostanza granulare, la quale occupa il mezzo del connettivo, che riempie la soluzione di continuo.

Questo connettivo è costituito da cellule allungate e da ricca sostanza intercellulare: vi mancano quasi affatto gli elementi d'infiltrazione.

Nel cane. — Trapianti di midollo di coniglio. — Dopo 10 giorni. Al centro una porzione di midollo a struttura quasi normale: vi si riconoscono bene, sopratutto, le cellule midollari. Alla periferia si dipartono da essa lunghi e sottili capillari sanguigni a decorso diritto o flessuoso, attorno ai quali si osservano ancora cellule midollari in discreto numero, ma queste vanno tosto facendosi più rare per cedere il luogo ad altri elementi ovali allungati o triangolari o poligonali con lunghi prolungamenti spesso ramificati o anastomizzati.

Questi elementi sono talora distanziati l'uno dall'altro per una abbondante sostanza intercellulare omogenea o finissimamente striata; in altre parti sono, invece, più ravvicinati e, ciò che più colpisce, disposti con un certo ordine lungo un capillare o attorno ad una sua sezione trasversa. Un'osservazione accurata fa vedere ancora che alcuni nuclei sono circondati da un alone più chiaro della restante sostanza intercellulare.

Dopo 15 giorni (fig. 5). Il luogo dell'innesto è ben riconoscibile sulla superficie di taglio per la presenza di un'area grigio-giallastra, ovale, allungata. Esame microscopico. Colpisce tosto il fatto che il midollo è costituito quasi esclusivamente da cellule midollari: queste non solo si mostrano in maggior numero che d'ordinario, ma ancora è più grande il loro volume, la forma rotonda, il protoplasma abbondante ed il nucleo nettamente vescicolare; più raramente si osservano cellule con due nuclei. Alcune poche presentano vacuoli, altre contengono pigmento. Fra mezzo alle cellule midollari si osservano ancora altri elementi della natura dei linfociti e rari capillari sanguigni, ma questi intensamente iniettati. Per la massima parte della sua estensione la vasta zona di cellule midollari giunge in contatto col tessuto proprio del fegato: solo in qualche punto ne è separata da poco tessuto connettivo, in mezzo a cui si scorgono numerosi globuli rossi ed altri elementi infiltrati. Spiccatissima nel fegato l'iniezione dei capillari sanguigni fino ai minimi spazi fra mezzo alle trabecole epatiche.

Considerazioni. — Se noi vogliamo ora rivolgere uno sguardo riassuntivo agli esperimenti di questa II^a serie, vediamo come un buon numero di essi sia atto a provare che il midollo osseo trapiantato nel fegato muore e scompare a poco a poco, senza grandi segni di reazione flogistica o, più raramente, viene invaso da numerosi elementi d'infiltrazione o frammentato e distrutto da gio-

vane connettivo originatosi dal connettivo interlobulare del tessuto epatico limitrofo. In ognuno di questi casi una certa quantità di tessuto connettivo, benchè talvolta molto scarso, pare essere il residuo ultimo nel luogo del trapianto. In altri casi il midollo ha attecchito e si è conservato pressochè immodificato, o dalle sue parti periferiche, dal suo connettivo di sostegno, da' suoi vasi, dai nuclei delle cellule adipose ha tratto origine un tessuto, che può mostrare i caratteri del comune tessuto connettivo giovane o si distingue per la presenza di elementi stellati, poligonali, con prolungamenti ramificati e l' abbondanza di una sostanza intercellulare omogenea o solo finissimamente striata. Nell' esperimento in cui il midollo di coniglio venne innestato nel fegato di un cane si è notato lo sviluppo grande di sottili capillari, attorno ai quali abbiamo talvolta incontrato elementi stellati più ravvicinati gli uni agli altri e più regolarmente disposti. Ma ciò che più ha colpito la nostra attenzione è il caso in cui si sono presentate, in mezzo ad una vasta zona di connettivo, che ora offriva i caratteri del giovane tessuto di granulazione ed ora conteneva un certo numero di elementi stellati, vere lamelle ossee. Di queste alcune più estese, più regolari erano simili in tutto a lamelle ossee normali, altre invece presentavano vuote le lacune o soltanto occupate da cellule meno completamente costituite; in altre parti, infine, non si osservavano che depositi di sostanza amorfa in mezzo ad aggruppamenti di cellule dell' aspetto dei linfociti, contuttochè di forma meno tondeggiante e talvolta più grandi. Qui viene spontanea la domanda: siamo noi qui dinanzi a stadi progressivi di sviluppo di tessuto osseo o, non piuttosto, ci si offrono le fasi regressive di lamelle ossee già precedentemente formate, le quali siano state introdotte insieme col trapianto, per essersi preso il midollo, ad es., troppo in vicinanza di un estremo epifisario o perchè sia stato asportato insieme qualche frustolo della lamina ossea interna del canale midollare? *Bruns* (1) rispondendo all' obiezione, che egli muove a sè stesso, se la formazione d' osso, ch' egli ha ottenuto, non sia per avventura, da attribuirsi qualche volta ad innesto delle minute lamelle che dal canale diafisario possono fare sporgenza

(1) Loc. cit.

nel midollo, osserva che in sì fatti casi mancano, in ogni modo, intorno, i segni di uno sviluppo progressivo. Inoltre egli ha fatto prove trapiantando midollo tolto dalle vicinanze delle epifisi in modo da asportare insieme, di proposito, sostanza spugnosa: orbene, proprio in questi casi, egli dice, non ottenne sviluppo di tessuto osseo; sì bene le lamelle introdotte si mostravano attorniate da numerose cellule giganti ed in parte riassorbite. Nel mio caso qualche minuscolo frammento d'osso può essere stato introdotto ad onta delle precauzioni prese. L'aspetto del tessuto, al microscopio, permette di chiarire la cosa? Mancano, nel caso mio, le cellule giganti attorno alle lamelle più incomplete; attorno alle lamelle meglio formate si osservano una o due serie di cellule a protoplasma abbondante ed omogeneo, delle quali può credersi che siano per entrare in fusione colle lamelle stesse e farne parte costitutiva. Ma vi sono altri fatti contrari. Anzitutto la presenza di lacune vuote in lamelle meno sviluppate, ciò che è piuttosto segno di avvenuta distruzione di una cellula ossea che di stadio preparatorio alla sua formazione: è la cellula che si scava la lacuna, non questa che si preformi a riceverla. Altre lacune contengono cellule piccole, raggrinzate. Manca poi, in generale il passaggio graduale all'osso del tessuto circostante: nè le masse amorfe depositate in mezzo a gruppi di cellule possono dinotare con troppa sicurtà una fase preparatoria all'ossificazione; non essendo questo il suo processo ordinario.

A queste considerazioni sulla II^a serie degli esperimenti aggiungo ancora che in un caso di trapianto nel fegato di cane si è osservato il fatto singolare dello straordinario e quasi esclusivo sviluppo delle cellule midollari.

Trapianti nel rene.

Questa III^a serie comprende dodici esperimenti dei quali dieci di trapianto da coniglio a coniglio, due da coniglio a cane. La durata varia da tre giorni a due mesi.

Io credo di potermi dispensare qui dal riferire partitamente di ogni singolo caso, sia per la poca importanza di alcuni, sia per la grande analogia degli altri con quelli che vennero descritti

nelle due serie precedenti. Così in alcuni casi il sangue stravasato spappolò e distrusse il midollo, producendo ancora, nel medesimo tempo, necrosi o infiltrazione emorragica dei canalicoli uriniferi limitrofi: dal connettivo interstiziale si è iniziato in questi casi un processo di proliferazione che ha dato origine ad un tessuto connettivo più o meno adulto, più o meno esteso, a seconda del periodo di osservazione. Oppure il luogo del trapianto è stato invaso da suppurazione e tramutato in un ascesso; o il midollo è stato distrutto solo in parte per degenerazione granulo-grassosa, laddove un' altra parte è conservata e normale ovvero invasa da elementi immigrati, globuli bianchi o connettivo d' origine del tessuto circostante.

In un esperimento, in cui il midollo era stato trapiantato in tutta la vicinanza dei bacinetti, lo trovai trasformato in un agglomerato calcare a superficie irregolare, friabile. Questi i casi ad esito più infausto. In altri esperimenti, nei quali il midollo attecchì, potè osservarsi ancora la proliferazione dell' endotelio dei capillari e delle cellule del connettivo di sostegno con produzione di connettivo ad elementi fusiformi, di grandezza varia frammisti, spesso, a cellule triangolari con grandi nuclei e lunghi e sottili prolungamenti protoplasmatici perdentisi in una sostanza intercellulare omogenea o finamente striata.

In due casi mi venne dato d' incontrare, in mezzo alla zona connettivale, vere lamelle ossee; e ciò ad un periodo di 10 giorni in un caso, di 12 nell' altro (fig. 4). La poca differenza di durata del periodo d' osservazione non mi ha permesso di ricavare dallo studio comparativo dei due casi dati sufficienti per la soluzione del problema, se le lamelle ossee dovessero ritenersi neoformate ed in via di sviluppo progressivo o piuttosto resti di lamelle innestate insieme col midollo. Nè ciò, che offre l' esame di ogni singolo caso, per sè, autorizza a conclusioni più fondate. Nell' un caso e nell' altro s' incontra il tessuto osseo in mezzo ad una zona connettivale ad elementi fusiformi e stellati, senza che un passaggio graduale da queste a quello sia evidente. Mancano nel medesimo tempo, in vicinanza delle lamelle ossee cellule giganti a produrne e a denotarne la distruzione; vi sono, invece, accumulate altre cellule piccole, rotonde od ovali o a contorno irregolare. Si osserva, nondi-

meno in mezzo alle lamelle, qualche lacuna vuota e qualche cellula non completamente normale.

Fin qui degli esperimenti nel rene di coniglio. Dei due esperimenti nel cane l'uno ebbe la durata di 15 giorni, l'altro una durata doppia. Dopo 15 giorni sulla superficie di taglio, si osserva, presso l'apice di una piramide una zona circolare grigiastra, attorno a cui il colorito normale della sostanza renale. All'esame microscopico si riconosce che la suddetta zona è costituita da un tessuto connettivo a cellule fusate o stellate con lunghi prolungamenti: la sostanza intercellulare non è molto abbondante e presenta una finissima striatura. Vi si vedono qua e là globuli bianchi ed altre cellule d'infiltrazione. Attorno vi sono ammassi di pigmento, globuli rossi alterati e fibrina ed i canali uriniferi limitrofi sono necrosati. Nessuna traccia di midollo.

Dopo 30 giorni. Appena si distingue sulla superficie di taglio il luogo dell'innesto per una piccola macchia di colore bianco grigiastro. Il microscopio dimostra trattarsi di connettivo interstiziale.

Nella milza.

Ho fatto due soli esperimenti, trapiantando midollo osseo di coniglio nel cane. Durata: 10 e 25 giorni. Il trapianto ha attecchito nell'un caso e nell'altro. Nel primo il midollo presenta, nell'insieme, la normale struttura, ma si presenta molto ricco di globuli rossi perfettamente conservati, dispersi qua e là in mezzo alle altre cellule, o negli interstizi connettivali o addensati nei capillari. In qualche parte le cellule midollari hanno preso uno sviluppo preponderante per numero e grandezza, e costituiscono una zona caratteristica di elementi grandi, rotondi con grande nucleo vescicolare.

In altre parti l'attenzione è richiamata piuttosto dalle cellule adipose, attorno alle quali si sono formati cumuli di elementi cellulari vari di forma e grandezza, tra quella di un comune linfocito e quella di una piccola cellula connettivale a scarso protoplasma. Per tutto è meglio evidente la trama connettivale, che ha nuclei più numerosi, più grandi, più distinti.

Dopo 25 giorni l'aspetto non è di molto mutato. Solo si os-

servano, in qualche parte, depositati in mezzo a gruppi di cellule connettivali ammassi di sostanza amorfa omogenea, la quale può ritenersi il reliquato di elementi che andarono distrutti.

Mi resta a dire, per finire l'esposizione dei miei esperimenti, dell'unico caso in cui feci, in un coniglio trapianto di midollo osseo *nel grande epiploon*. All'apertura della cavità addominale, dopo 6 giorni, il grande epiploon venne trovato raggrinzato e aderente al margine anteriore del fegato. Sulla guida dei fili ancora in parte persistenti, asportai insieme con porzione del fegato un tratto ispessito, che mi parve corrispondere al triapianto. All'esame microscopico, nessuna traccia di midollo. Il nodulo è costituito da un tessuto connettivo a cellule lunghe e sottili o, più spesso, ovalari o irregolari a lunghi prolungamenti: l'abbondante sostanza intercellulare è solo finemente striata. Un certo numero di cellule si differenzia dalle altre per le dimensioni notevolmente maggiori, la forma meno allungata, la mancanza o cortezza dei prolungamenti, la granulosità del protoplasma. Qua e là globuli bianchi del sangue, cellule eosinofile o linfociti: questi sono in alcuni punti abbondanti e riuniti in cumuli a costituire veri follicoli linfatici.

Prima ch'io passi alle conclusioni, mi sia lecito interporre qui che in queste serie di osservazioni microscopiche non ho tralasciato di rivolgere ancora una certa particolare attenzione alle *plasmacellule*, di cui già mi occupai di proposito in uno speciale lavoro ([1]). In parecchi casi ho ricorso, all'uopo, alle colorazioni caratteristiche di *Unna*. al bleu di metilene, e di *Pappenheim*, alla pironina e verde di metile. Orbene le plasmacellule si sono presentate, in questi esperimenti, assai raramente, in mezzo al tessuto connettivo neoformato ed in numero, senza paragone, più scarso che nelle ricerche fatte col produrre nel fegato focolai necrotici a mezzo delle iniezioni di olio di trementina. In nessun caso ho avuto a notare fatti, pei quali potessi essere indotto a ricredermi dall'opinione allora emessa, doversi considerare le plasmacellule un prodotto flogistico transitorio d'origine linfocitica.

([1]) *Untersuchungen über die Herkunft der Plasmazellen in der Leber.* (Beiträge zur pathol. Anat. u. zur allgem. Path., Bd. LXIII, 1904).

Riassunto generale e conclusioni.

Una numerosa serie di innesti di midollo osseo di coniglio fatti nei muscoli, nel fegato, nel rene o nella milza di altro coniglio o di cane mi hanno dimostrato che non esiste grande differenza, quanto a terreno, se si scelga piuttosto l'uno che l'altro dei suddetti organi; nè la differenza è più notevole se si prenda in considerazione la diversa specie dell'animale. Tanto nell'uno quanto nell'altro organo, sia l'uno o l'altro animale, il midollo trapiantato può morire e andare distrutto, per processi varii, o attecchire. Gli elementi che più resistono paiono essere il connettivo di sostegno, l'endotelio dei capillari ed i nuclei delle cellule adipose; ma anche le cellule midollari ed eosinofile possono mostrarsi intatte dopo lungo periodo e così un certo numero delle cellule a nucleo in gemmazione.

In un esperimento nel fegato di coniglio, in due nella milza di cane abbiamo veduto le cellule midollari assumere uno sviluppo preponderante per numero e grandezza.

Più comunemente avviene proliferazione da parte delle cellule della trama di sostegno e dell'endotelio dei capillari: forse è da ascriversi la parte prima a quella serie di elementi grandi ovoidali che abbiamo veduto trovarsi disposti in serie alla periferia del midollo giovane normale e che, forse, compiono l'ufficio oggidì da taluno contestato di periostio interno. Ne risulta un tessuto connettivo, il quale può presentare gli ordinari caratteri del tessuto di granulazione o mostrarsi più ricco in elementi stellati, poligonali a lunghi prolungamenti, distribuiti in modo irregolare in mezzo ad una sostanza intercellulare omogenea o finemente striata o, qualche volta, più ordinariamente raggruppati attorno ai capillari.

In un caso nel fegato, in due nel rene si sono incontrate lamelle ossee in mezzo al connettivo. La critica, che ho fatto, dei singoli casi più che non ne dimostri lo sviluppo *in situ*, le fa considerare il frutto di esperimento mal condotto, voglio dire un prodotto già anteriormente formato ed introdotto, inavvertitamente, insieme col midollo. Argomenti principali: la mancanza dei segni

di uno sviluppo progressivo nel tessuto limitrofo alle lamelle e la presenza di lacune vuote in alcune di esse.

Concludendo dirò che il trapianto di midollo osseo, nei casi e circostanze ch' io ho più volte ripetuto, può attecchire, e dà allora, non raramente, origine a sviluppo di tessuto connettivo: in questo non s' incontrò mai trasformazione in cellule cartilaginee e, se qualche volta può avvenire un passaggio in tessuto osseo, il fatto è da ritenersi ben raro ed atto a rappresentare, piuttostochè la regola, l' eccezione.

Le microfotografie vennero gentilmente eseguite nell' Istituto di Anatomia dal Prof. *Lachi*, a cui rendo grazie.

Spiegazione delle figure.

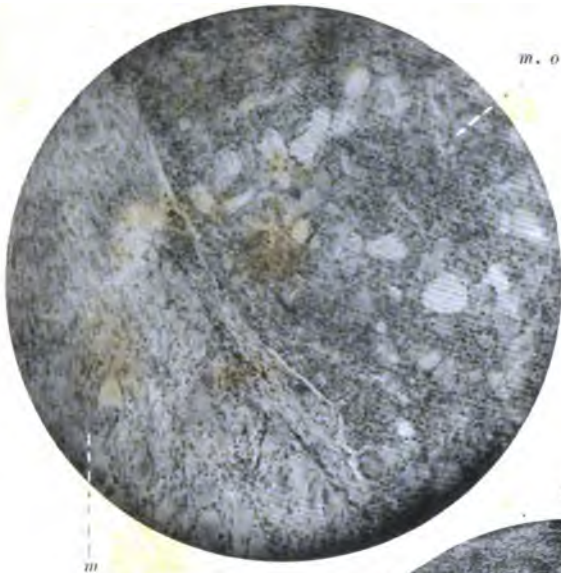
FIGURA 1. — Innesto di midollo osseo di coniglio nei muscoli di cane esaminato dopo 40 giorni. Oc. 4 comp. Obb. 5 Kor. Camera 15 cm. Il tessuto midollare si è trasformato in un tessuto connettivo ricco di nuclei rotondi, ovali o poligonali, con scarsa sostanza intercellulare. Le fibre muscolari limitrofe sono atrofizzate e presentano segni di proliferazione dei nuclei del sarcolemma: alcuni grandi, tondeggianti, circondati da protoplasma omogeneo hanno assunto le parvenze di cellule epiteliali.

FIGURA 2. — Innesto di midollo osseo di coniglio nel fegato di coniglio esaminato dopo 5 giorni. Oc. 4 comp. Obb. AA. Zeiss. Cam. 15 cm. Nella parte periferica, a contatto col fegato gli elementi propri del midollo sono andati incontro a processi regressivi e a pena se ne riconoscono scarse traccie; più verso il centro del midollo la struttura del tessuto e le cellule proprie sono meglio riconoscibili, molte quasi normali. In un punto si vede come uno stravaso sanguigno ha frammentato il midollo.

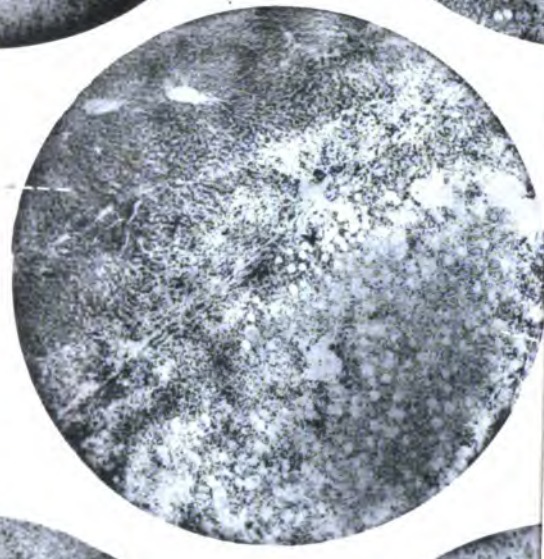
FIGURA 3. — Innesto di midollo osseo di coniglio nel fegato di coniglio esaminato dopo 15 giorni. Oc. 4 comp. Obb. AA Zeiss. Cam. 15 cm. In questo caso il midollo è meno bene conservato nella parte centrale, meglio alla periferia, dove si è svolto un' attiva proliferazione connettivale.

FIGURA 4. — Innesto di midollo osseo di coniglio nel rene di coniglio esaminato dopo 12 giorni. Oc. 4 comp. Obb. AA Zeiss. Cam. 15 cm. Nel tessuto midollare sono poco riconoscibili i singoli

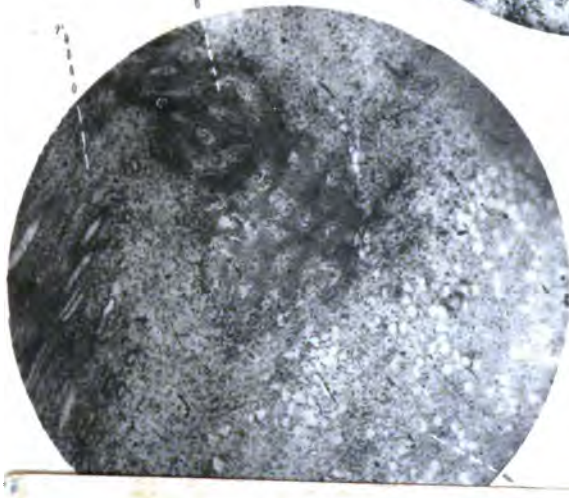
1

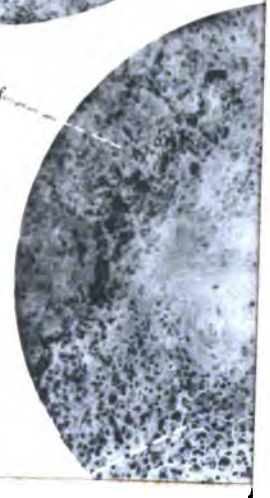


3



4





elementi costitutivi: la struttura del midollo è quasi solo contrassegnata dalla disposizione delle cellule adipose. In un punto si osserva una serie di lamelle ossee, attorno alle quali mancano forme graduali di passaggio dall' ordinario tessuto connettivo al tessuto osseo; ciò che insieme colla presenza di lacune ossee vuote le fa ritenere lamelle ossee in via di regressione piuttostochè di processo progressivo. A sinistra del preparato tessuto normale.

FIGURA 5. — Innesto di midollo osseo di coniglio nel fegato di cane esaminato dopo 15 giorni. Oc. 4 comp. Obb. DD Zeiss. Camera 15 cm. Le cellule midollari hanno assunto uno straordinario sviluppo, per modo che predominano su tutti gli altri elementi. Nel limite fra tessuto epatico e midollo numerosi globuli rossi.

[Ospedale Civile di Brescia, direttore dott. prof. F. Aporti].

INTORNO AL CENTRO E AI NERVI SECRETORI DEL RENE

Dott. C. FRUGONI e Dott. A. PEA.

Che la funzione renale sia in gran parte soggetta ad influenze nervose, non vi è chi non ammetta, e larga messe di fatti sta a dimostrarlo. Ma occorre far subito distinzione tra influsso diretto scaricato dai centri sugli stessi elementi staminali renali, e influsso indiretto estrinsecato coll' intermezzo del sistema nefrovasomotorio. Intorno a quest' ultimo poco vive ormai sono le discussioni che andarono spegnendosi per fondersi in un accordo pressochè unanime. Non v' ha dubbio che esistono nervi ad azione nefrovasocostrittiva e lo dicono il dato diretto dell' ischemia renale da stimolazione dei filetti all' ilo, e quello indiretto — esprimentene la cessata funzione — della dilatazione vasale passiva ottenuta mediante stimolazioni del midollo, *dopo* la sezione dei filetti stessi. Essi dipendono in prevalenza dal centro vasocostrittore generale bulbare, ma è assai probabile che esistano anche centri spinali supplementari dei bulbari, il che ammettesi e per argomento di analogia e perchè dalla regione dorsale inferiore del midollo escono — con le radici anteriori — dei filuzzi la cui eccitazione dà vasocostrizione renale (*Bradfort*) e la cui origine da centri spinali è dimostrata dal fatto che la loro attività non è del tutto soppressa dal taglio del midollo superiormente eseguito; tali centri spinali sembrano pertanto meno importanti perchè (*Konow* e *Stembek*) le reazioni vascolari dipendenti dal bulbo sono più energiche e più

rapide di quelle dipendenti dal midollo. L'esistenza di fibre vasodilatatrici renali fu provata da *Bradfort,* il quale anzi ne avrebbe dimostrata la specificità di reazione alla stimolazione elettrica, inquantochè l'eccitazione ritmica frequente delle radici anteriori della porzione toracica inferiore, determina viva nefrovasocostrizione, mentre all'opposto la stimolazione lentamente interrotta a ritmo raro, dà vasodilatazione attiva.

Ben lungi invece dall'esser raggiunto è l'accordo intorno ai nervi e ai centri secretori pel rene, tanto e sì appassionatamente ricercati e discussi. Nè la questione interessa solo la fisiologia, ma bensì e da vicino anche la clinica che dalla prima attende tutt'ora la spiegazione di varie sindromi renali morbose a patogenesi nervosa, il cui meccanismo di produzione ancora in gran parte ci sfugge e che vennero riunite in una memoria di recente pubblicazione da uno di noi (*Frugoni* (1)). Certo si è che nervi secretori renali esistono: lasciando anche da parte i criteri di analogia, le prove che indirettamente ci fornisce la clinica e i dati fisiologici, noi ne abbiamo la dimostrazione anatomica; le finissime ed abbondanti terminazioni nervose che *Berkley, Azouley*, *Pensa*, *D'Evant*, hanno dimostrato, le quali si mettono in intimo rapporto coll'epitelio tubulare, talvolta foggiandosi in flessuose diramazioni che abbracciano il tubulo sì da avvolgerlo in elegante reticolo, tal' altra terminando con un bottoncino dal quale sfrangiandosi si dipartono corte propaggini formanti una rete che accoglie due o tre cellule epiteliali, non possono essere ed avere significato se non di filetti nervosi a funzione secretoria.

In tesi generica si può dire che i ricercatori si rivolsero ora alla sezione periferica, ora alla centrale del sistema nervoso, e che qui — come analogamente e con frutto fu fatto per altri organi, specie ghiandolari, — cercarono di leggere e fissare le leggi dominanti, giudicandole dalle modificazioni e deviazioni del lavorìo biologico della ghiandola, ottenute mediante l'esagerazione e la soppressione dell'influenza nervosa. Così spesso si ricorse alla enervazione renale per potere dalla differenza intercorrente fra lo stato e il lavorio della ghiandola normale e quello della ghiandola enervata, stabilire il *quantum* ascrivibile all'influenza stata appunto soppressa ed eliminata. Lo stracciamento completo di tutti i filuzzi è

però difficilissimo, per alcuni anzi (*Wertheimer*, *Roy* e *Conheim*) quasi impossibile, riscontrandosi, anche dopo l' enervazione, modificazioni della curva oncografica a stimoli vari. Nel valutarne gli effetti poi sembrami che di un fattore importante mai, ed a torto, abbiano tenuto conto gli autori, e cioè della sede ove il taglio cade e i successivi stimoli sperimentali vengon portati, rispetto ai gangli maggiori della regione, il che costituisce una deficienza se si considera che « gli effetti del taglio del simpatico agli organi devono essere diversi a seconda che la sezione cade a monte o a valle dei gruppi gangliari » (*Friedenthal* (2)). I gangli che embriologicamente sono una porzione del sistema nervoso centrale separatesi nel corso della evoluzione organica, possono esser considerati, per così dire, una porzione aberrante dei centri nervosi (*Gley*), ma che ha conservato però qualche cosa dei poteri che loro appartengono; ed essi infatti hanno un' attività propria, esercitano un'influenza tonica sui vasi della regione, possono avere funzioni inibitrici (esperienze di *Dastre* e di *Morat* (3)), posson trasformare infine delle eccitazioni centripete in reazioni motrici (*Cl. Bernard*); nè vanno dimenticati gli ammassi cellulari ganglionari innidati nell' organo, dacchè *Huytzinga*, *Gley*, *Goltz*, hanno loro dimostrata un'attività tonica.

Recentissimamente gli effetti della enervazione renale furono assai accuratamente studiati dal dott. *Bindo De-Vecchi* (4), il quale mai osservò nè all' esame chimico nè del sedimento componenti patologici nelle orine, mentre ne' primi giorni dall'operazione, dal lato enervato osservò « formazione di uno spazio perinucleare, scomparsa della struttura bacillare e dell' orletto, replezione del protoplasma con granuli irregolarmente disposti, rigonfiamento e talora disfacimento del nucleo, qualche volta formazione di scarsi cilindri ialini e anche granulosi nel canalicolo » (dato quest'ultimo che contrasta con la negatività del sedimento). Alterazioni parenchimali più lievi notò anche nei reni opposti al lato operato; nei cani talvolta qualche gocciola di grasso. Alcuni giorni dopo l' operazione tali lesioni sarebbero già scomparse e allora il parenchima presenterebbe struttura normale. Queste mie ricerche, conclude con giusto riserbo l'A., stanno a provare un' influenza immediata o mediata del sistema nervoso sull'epitelio renale; giusto riserbo, ripetiamo, riferito all' influenza immediata: e per vero le lesioni sono di poco mo-

mento, tali da neppur riverberarsi sulla crasi orinaria, esse si osservano — in parte almeno — anche nel rene del lato opposto e sono assai fugaci, nè va scordato che con questo metodo noi siamo altresì all'arbitrio delle turbe vascolari inevitabili nell'organo, con le loro conseguenze, data la provocata discontinuità dei suoi filetti vasomotori; se ne potrebbe forse dedurre che o nervi secretori non giungono per quella via al rene o che esplicano sì lieve influenza da modificare in nulla la crasi orinaria e ben poco gli elementi cellulari, che in breve ora ritornano in condizioni normali, o che il meccanismo secretorio nervoso va altrimenti interpretato. Il quesito sarà risolto quando nuovi dati e ricerche forniranno gli elementi per una conclusione generale; la questione però va ancora studiata e noi crediamo che risultati migliori si avranno se verrà posto mente alla intima costituzione ed ai momenti secretori della cellula renale quali han recentemente svelati i brillanti studi del nostro valente amico dott. *Ferrata* (5). Riguardo alla discussa influenza trofica del vago sul rene, son noti i lavori di *Masius*, *Arthaud* e *Butte*, *Vanni*, *Francotte*, *Walrawens*, *Boeri*, ecc.; in proposito però, uno di noi (*Frugoni*), ha in corso ricerche che saran fra poco pubblicate; lasciamo quindi la questione in sospeso, per rivolgere l'attenzione al centro secretore renale, allo studio del quale abbiamo portato il nostro modesto contributo.

* * *

Krimer (6) e *Bidder* (7), dimostrarono che la secrezione orinaria non si sospende per asportazione del cervello o per distruzione del midollo spinale, dalla regione cervicale in basso, purchè integro rimanga il midollo allungato. Troppo note per esser qui richiamate sono le esperienze di *Bernard* che, con punture del bulbo, ottenne — a seconda della loro ubicazione — poliuria, glicosuria, albuminuria, fenomeni questi indipendenti gli uni dagli altri in quanto è possibile di separatamente produrli. *Bernard* pure osservò che gli effetti da puntura del IV ventricolo, vengono sospesi da un taglio del midollo, specie nella porzione cervicale e che in seguito a questo si ha diminuzione e anche cessazione della escrezione renale. *Eckard* (8) concluse che il midollo cervicale è necessario per la secrezione orinaria, poichè egli facendone la sezione fra VI e VII

vertebra e anche più in su, ottenne arresto duraturo della secrezione renale. *Ustimowitsch* (9) però mise il fatto in rapporto con la pressione sanguigna, avendo infatti ottenuto aumento di pressione con ripristino della diuresi per successiva iniezione endovenosa di alcuni grammi di urea; alla stessa conclusione venne *Heidenhain* (10) che ripetè, un po' modificate, le esperienze di *Eckard*. *Barney Sachs* (11), sperimentando sotto la direzione di *Goltz* così concluse: 1°, si può tagliare il M. S. nei punti più differenti e la secrezione renale non viene arrestata, ma spesso solamente poco influenzata; 2°, solo per la sezione del midollo cervicale diminuisce o anche cessa la secrezione dei reni, ma questo fatto è in rapporto con l'abbassamento della pressione sanguigna; 3°, se vi sono centri regolatori della secrezione orinaria, questi non devono cercarsi nel M. S. fra II vertebra dorsale e la III cervicale. *Spallita* (12) sperimentò su cani cui tagliava il M. S. a varia altezza, spremendo tosto dopo la vescica sì da svuotarla, iniettando poi sottocute una soluzione di KI di cui ricercava la reazione nelle orine, a dimostrazione della loro secrezione successiva al taglio. E conclude: le lesioni prodotte nel midollo dalla 1ª vertebra dorsale in basso, e in corrispondenza della VI, V, IV cervicale non influenzano o poco la funzione renale; la sezione del M. S. fra III e IV vertebra cervicale arresta la secrezione orinaria; l' eccitamento elettrico del M. S. nella regione cervicale arresta la secrezione dell' orina. Insiste poi sopra una mancanza di costanza di parallelismo tra pressione sanguigna e funzione del rene, per concludere che « le alterazioni di secrezione orinaria osservate dopo la sezione del midollo cervicale, sono dovute alla lesione di fasci nervosi speciali per la funzione dei reni ».

Pressochè la identica via fu battuta dal *Vinci* (13), del quale a maggior chiarezza riferiamo le parole quali risultano dall' estratto della comunicazione fatta al XIII° congresso internazionale a Parigi nel 1900: «.... risulta evidente e costante il fatto interessantissimo che la secrezione orinaria arrestata intieramente o quasi dal taglio del midollo cervicale nei diversi punti, vien facilmente fatta ritornare dai diuretici (zuccheri per via endovenosa) a meno che la sezione non sia stata praticata fra III e IV vertebra cervicale nel qual caso si ha anuria completa per quanto gli altri effetti del

medicamento nell' organismo in generale (come l'aumento della pressione sanguigna, il rinforzo delle sistoli, la dilatazione vasale) e che si sarebbero potuti ritenere come fattori unici della ripresa della diuresi, appariscano dopo la sezione fra III e IV come dopo il taglio di altri punti del midollo cervicale. Pertanto mentre in questi ultimi casi la diuresi si ripristina sorpassando persino di venti volte il normale, la somministrazione del diuretico (zucchero) resta senza effetto se si lede la parte del midollo fra III e IV. .... Si deve concludere che precisamente e unicamente questa sezione del midollo cervicale è necessaria per la funzione orinaria. Tutto induce a ritenere che quivi sia un vero centro di innervazione per i reni, il quale sarebbe la parte centrale di un neurone renale ancora da dimostrarsi ». Da allora — che ci risulti almeno dal diligentissimo spoglio fatto della letteratura — nessuno più s'è occupato della questione. Rammenteremo solo ancora le recenti ricerche di *Friedenthal* (2) di Berlino, il quale riuscì a far vivere un cane cui in due sedute avea tagliati i due vaghi e i due splacnici; in una terza seduta recise obliquamente il midollo a livello della V vertebrale dorsale, poi con un uncino tagliente conficcato fra le vertebre tagliò ad una ad una tutte le radici spinali dalla quinta toracica in giù e infine — staccata una apofisi spinosa alla parte inferiore della regione lombare e afferrato il midollo con un *Klemmer* — con movimenti di torsione e trazione lo sfilò asportandolo tutto dalla V^a dorsale in giù. Nel cane — che sopravvisse — l'A. testualmente dice: « la funzione digestiva, il ricambio e la *funzione renale* non mostravano grandi deviazioni dalla norma ». Nulla più però espone intorno alla funzione renale stessa, onde ci limitiamo ad averne accennato.

* * *

Come si vede la questione sembrava non solo bene incamminata, ma in gran parte risolta dalle asserzioni di *Spallita* e di *Vinci*, alle quali appunto uno di noi in una memoria sull' argomento *(Frugoni)* (1) diede importanza notevole. Si rendeva necessario per altro che nuove ricerche fossero fatte in questo senso onde vieppiù approfondire la questione. Tale fu il caso nostro: avendo in

animo di eseguire varie esperienze sulla base di quelle del *Vinci* — nel caso che costanti fossero i risultati da esso esposti — decidemmo in primo luogo di ripeterne le esperienze, ed è di ciò appunto che qui vogliamo riferire.

* * *

E diremo anzitutto un po' della tecnica allo scopo di evitare spreco di tempo, di lavoro, e di animali a chi ci volesse seguire sulla stessa via. Narcosi preferita fu la morfinica che, per quanto spesso riesca incompleta, ha il vantaggio di non richiedere — come la cloroformica — una persona apposita e di non ledere il rene. Fissato l'animale, col collo in flessione, si esegue la laminectomia: incisione mediana, scollamento dei muscoli superficiali, asportazione dei due fusati ai lati della linea mediana fra due valide legature (ottimo mezzo d'emostasi e che allarga il campo), scollamento de' muscoli brevi con denudazione delle lamine della vertebra che si vuol aggredire. Con lo scalpello allora si asporta la metà inferiore delle lamine sino all'articolazione intervertebrale: il midollo appare così a cielo scoperto, il che in qualche caso dà breve collasso da cui l'animale tosto si riprende. Si zaffa e si volta l'animale. Laparotomia e fistola ureterale: in questi si introduce una cannulina con piccolo rilievo per fissarvi i fili e in seguito si perfora la parete addominale con una cannula munita di padiglione d'arresto, a foggia di mandorla, che ne impedisce gli scorrimenti; gli estremi delle due cannule poi si uniscono con un tubicino di gomma; la seconda cannula dev'essere obliqua in avanti, perchè il tubicino non faccia angoli, e in basso perchè l'orina scoli facilmente per gravità. Si ricostruisce grossolamente la parete addominale e si computano quante goccie scolano per esempio in 10 minuti. Va notato che spesso — onde accelerare la diuresi — facemmo ipodermoclisi di grammi 100–200 di *aqua fontis* tiepida e che le goccie d'orina non scolano con rapidità costante poichè talvolta, a brevi periodi di sospensione, susseguono 2-4 goccie ravvicinate e ciò probabilmente e per non sempre uguale funzionalità dei reni *(Roy* e *Conheim),* e per la varia pressione addominale e per la contrattilità del tratto di uretere fra rene e cannula. Con sot-

tile bisturi bitagliente si pratica poi il taglio del midollo: se si vuol cadere fra una vertebra e l' altra si striscia sul margine superiore della vertebra sottostante al punto denudato, nel qual caso è tale l'esattezza che per lo più il bisturi approfondato si infigge nel disco cartilagineo intervertebrale. Si zaffa e se siam caduti fra III e IV o più in su — (deve allora esser stata in precedenza fatta la tracheotomia) — si esegue la respirazione artificiale. Si sorvegliano le cannule e dopo un tempo vario si pratica un'iniezione endovenosa di glucosio, avendo noi a ciò usata la vena femorale. Riguardo ad iniezione di bleu di metile, vedi più avanti.

Tale la tecnica seguita che, dopo acquistata pratica sufficiente, permette una certa rapidità nell' esecuzione dei complicati atti operativi. Gli esperimenti eseguiti furono 29 [1]; a scopo di brevità per altro riporteremo solo alcuni dei verbali d'esperienza, compendiandone i risultati in conclusioni riassuntive. Per avere un elemento sicuro di controllo — essenziale qui come in ogni ricerca — in tutta una prima serie di esperienze aggredimmo il midollo cervicale dal II° segmento in giù nei vari punti, sì da saggiarlo ovunque — (sia nei punti interposti fra due vertebre che in quelli intermedi ai primi), ma rispettando il tratto fra III e IV, ottenendo così di esplorare il tratto cervicale in ogni suo punto, escluso il sopraddetto.

E sempre avemmo risultati concordi: I°, il taglio del midollo (nelle sedi già dette) riduce notevolmente la quantità di orina emessa, in qualche caso dà sospensione temporanea della emissione, mai però anuria duratura. II°. La quantità di orina sembra in rapporto con lo stato generale di maggiore o minor depressione dell' animale, varia cioè proporzionatamente al modo con cui il cane sopporta il taglio e probabilmente quindi alla pressione sanguigna: in un caso (esp. VII) anzi non si ebbe, dopo sezionato il midollo, (si era caduti fra V e VI) neppure una goccia d' orina, ma si trattò di un animale in stato di collasso e che perdemmo in 16 minuti con emorragia dallo speco. III°. Una iniezione consecutiva di glucosio vale sempre a ripristinare la diuresi esagerandola in modo notevole.

---

[1] Rilevante numero di animali ci venne cortesemente fornito dall'ufficio locale di Annona; compiamo qui il gradito dovere di porgerne i più vivi ringraziamenti.

IV°. Il taglio del midollo anche se eseguito in animale che abbia già subita iniezione endovenosa di glucosio, dà notevole riduzione di orina, che per altro non raggiunge le cifre basse dei casi precedenti; una nuova iniezione glucosata riesagera la diuresi.

Per brevità ci limiteremo a riportare due fra i più tipici protocolli d'esperienza:

Esperienza III. — Cagna bastarda, kgr. 13. Morfina totale centgr. 10. Alle ore 12,30 si inizia la laminectomia. Ipodermoclisi di aqua fontis gr. 120. — 13,30: finita la laminectomia, messo allo scoperto il midollo. — 14,05: cannule in posto; ricostruita la parete addominale. — 14,15-14,20: in 5 minuti precisi scolano a sinistra goccie VI, a destra goccie V, totale goccie XI. — 14,30: Taglio del midollo. — 14,35-15,25: in 50 minuti si ottengono a sinistra goccie IV, a destra goccie IV, totale goccie VIII. La secrezione si è resa pari ad $^1/_{13}$ della precedente. — 15,30-15,45: iniezione nella vena femorale destra di glucosio gr. 70, acqua gr. 140. — 15,45-15,50: in 5 minuti si raccolgono complessivamente goccie 67. La diuresi s'è fatta 6 volte maggiore di prima della sezione del midollo. — 16: Si uccide l'animale per dissanguamento.

Esame delle orine. — Non albumina. Dopo l'iniezione glucosata, evidente reazione dello zucchero.

Autopsia. — Taglio completo, lievemente obliquo fra IV e V.

Esperienza IX. — Cane da caccia maschio, kgr. 14,500. Morfina totale centigr. 8. (Non se ne dà di più per l'età giovane dell'animale; la narcosi è assai incompleta). Alle ore 14,20 si inizia l'esperimento; si esegue la laminectomia e si pratica ai due lati la fistola ureterale. — 16,30-16,45: iniezione endovenosa di glucosio gr. 50. acqua gr. 100. — 16,50: in un minuto si hanno complessivamente goccie 35. — 16,55: taglio del midollo. — 17-17,05: in 5 minuti si hanno complessivamente goccie 4. La diuresi s'è ridotta ad $^1/_{13}$ di quella provocata dal glucosio nell'animale sano. — 17,10-17,20: iniezione endovenosa di glucosio gr. 50, acqua gr. 100. — 17,35: in un minuto complessivamente goccie 58. La diuresi non solo è ritornata alla norma, ma ha superata la quantità primitiva. — 17,45: si dissangua l'animale.

Esame delle orine. — Non albume. Abbondante glucosio.

Autopsia. — Taglio completo fra V e VI cervicale.

Stabiliti così i termini di controllo aggredimmo allora il midollo fra III e IV cervicale nell'intento di ricercare la realtà o

meno dell'esistenza di un centro secretore renale, indispensabile alla funzione del nostro maggior emuntorio, tale per cui la sua distruzione porti la sospensione di ogni attività renale spontanea e provocata, e che sia ubicato nella sede suddetta.

Ma dichiariamo subito che i nostri risultati ci autorizzano ad affermare: I) che il taglio del midollo fra III e IV cervicale non ha sulla funzione del rene effetti specifici; II°) che la diuresi se ne risente come per ogni sezione midollare caduta nel tratto cervicale e cioè è ridotta ma non soppressa ed anzi passabile di essere esaltata da una successiva iniezione endovenosa di una soluzione forte di glucosio; III°) che nè fa il III° e IV° segmento, nè in alcun altro punto del midollo cervicale, esiste un centro spinale speciale per il rene, indispensabile alla funzione di questo.

A dimostrazione dell'esattezza di queste asserzioni, riportiamo alcuni fra i verbali d'esperienza scelti a caso.

Esperienza XIX. — Cane maschio da pagliaio, kgr. 9,800. Morfina totale centigr. 6. Alle ore 9,30 si incomincia l'operazione e si pratica un'ipodermoclisi di aqua fontis tiepida di gr. 100. — 10,45: finita la laminectomia; cannule in posto. — 11,15-11,20: in 5 minuti scolano a destra goccie XI, a sinistra goccie VI, totale goccie XVII. — 11,20-11,30: tracheotomia e applicazione della cannula speciale per la respirazione artificiale. — 11,30: taglio del midollo col quale si inizia la respirazione artificiale. Coi movimenti di lateralità del bisturì bitagliente si ha buon getto di sangue; si zaffa e si volta l'animale. — 11,35-11,45: iniezione endovenosa di glucosio gr. 100, acqua gr. 200. — 11,55: in un minuto scolano a destra goccie XVI, a sinistra goccie IV, totale goccie XX. La diuresi quindi è più che quintuplicata. — 12: le goccie d'orina si susseguono rapidamente. Si sospende la respirazione e si lascia morire il cane.

Esame delle orine. — Nelle orine raccolte a sinistra esiste un po' di sangue e un modico albamento albuminoso in proporzione. Abbondante glucosio.

Autopsia. — Il taglio è caduto fra III e IV ed è completo.

Esperienza XXII. — Cane maschio bastardo, kgr. 8,600. Morfina totale centigr. 5. Alle ore 14,15 si comincia. Ipodermoclisi di gr. 150 di aqua fontis. — 16,15: è finita la laminectomia; le cannule sono in posto. — 16,40-16,45: in 5 minuti scolano complessivamente goccie VI. — 16,45-17: tracheotomia. — 17: taglio del midollo e da

questo momento respirazione artificiale; iniezione di canfora ed etere. — 17,15 : l'animale è in grave stato; si teme di perderlo da un momento all'altro, il ritmo cardiaco è debole, raro, irregolare; la respirazione artificiale basta appena a mantenerlo in vita. — 17-17,30 : si ottiene una sola goccia a destra, punte a sinistra; date le condizioni si rinuncia ad attendere la diuresi spontanea. — 17,30-17,40 : iniezione endovenosa di glucosio gr. 70, acqua gr. 140. — 17,50-17,55 : l'animale si riprende, il cuore si rafforza e si accelera, la pressione aumenta. In 5 minuti si hanno a destra goccie XIX, a sinistra goccie XXIII, totale goccie XXXXII. La diuresi è 7 volte maggiore di prima. — 18,10 : L'orina scola sempre a goccie ravvicinate. — 18,15 : si sospende la respirazione e si recide la carotide destra.

Esame delle orine. — Non albume, non sangue. Molto glucosio.

Autopsia. — Taglio completo fra III e IV.

Esperienza XXV. — Cagna da caccia, kgr. 16, morfina centigr. 8. Alle ore 14,30 ipodermoclisi di acqua gr. 200. Si incomincia. — 16 : compiuta la laminectomia e la fistola biureterale; iniezione di etere. — 16-16,5 : in 5 minuti scolano complessivamente goccie XIII. — 16,5-16,15 : Tracheotomia. — 16,40 : taglio del midollo e respirazione artificiale. — 16,40-17,25 : scolano a destra goccie IV, a sinistra goccie VII, totale goccie XI. — 17,25 : non stimandosi neppur necessario di fare l'iniezione di glucosio, data la chiarezza del risultato, si sospende l'esperienza.

Esame delle orine. — Nulla degno di rilievo.

Autopsia. — Taglio completo fra III e IV.

Tralasciamo di riferire numerose altre esperienze di analogo risultato e trascriviamo invece la seguente per imparzialità e per l'interpretazione che può avere.

Esperienza XXIII. — Cane barbone; kgr. 12, morfina centigr. 7. Alle ore 14,10 si comincia; ipodermoclisi di acqua gr. 150. — 15,45 : compiuta la laminectomia; cannule in posto. — 16-16,5 : in 5 minuti complessivamente goccie X. — 16,5-16,15 : tracheotomia. — 16,20 : taglio del midollo e respirazione artificiale. L'animale cade in collasso; il cuore si affievolisce e batte irregolarmente e raro. — 16,20-16,54 : si ottengono due goccie d'orina a sinistra e punte a destra. Mentre ci si appresta a fare l'iniezione endovenosa glucosata, l'animale, non dà più segni di vita e il cuore, già debolissimo, si arresta definitivamente.

Autopsia. — Taglio fra III e IV, completo.

Ai fatti qui esposti aggiungeremo pochissimi commenti perchè i risultati sono tali da dispensarci da ogni discussione per dimostrare la giustezza delle deduzioni che ne abbiamo tratte. Ed infatti, che la diuresi — provocata — almeno non venga soppressa dal taglio del midollo eseguito ad esatto livello fra III e IV cervicale, non può esser revocato in dubbio, e il vero profluvio di orina che sussegue alla immissione in circolo della soluzione glucosata, ne è la più palese dimostrazione. Ed altrettanto può affermarsi per la diuresi spontanea, per quanto questa presenti talora delle temporanee sospensioni inerenti però alle gravi condizioni circolatorie in cui si trova l'animale sottoposto a sì lesivi interventi e alla respirazione artificiale; ne è un esempio l'esp. XXIII nella quale solo due goccie si ebbero in 33 minuti e che a bella posta, e per dovere di verità abbiamo riportata; in questa esp. non s'arrivò in tempo e il cane si spense prima che avessimo potuto praticare l'iniezione di glucosio. Se questa fosse stata fatta prima, con quasi certezza l'animale si sarebbe riavuto e la diuresi sarebbe riapparsa, così come in altre esp. appunto ottenemmo, per es. nella esp. XXII citata.

Ma specificamente probative sono quelle esp. nelle quali, pur non essendo ricorsi, dopo il taglio del midollo, se non alla respirazione artificiale, necessaria a mantenere in vita il cane, la diuresi si mantenne, (beninteso però manifestamente ridotta, così come lo è sempre pel taglio della porzione cervicale del midollo, il quale — come è noto — provoca oliguria ovunque cada). Ma trattandosi perciò appunto di poche goccie di orina raccolte, noi volemmo avere la sanzione matematica che esse erano nuove secrete — cioè dopo la recisione del midollo — affinchè non potesse esser affacciata l'ipotesi che fossero contenute nelle cannule prima del taglio e non scolate che dipoi, ipotesi del resto che si presentava punto probabile di per sè, data l'obliquità delle cannule e il numero delle goccie. E la prova ci venne fornita da un semplice artifizio sperimentale: pensammo cioè di iniettare per via endovenosa, e dopo eseguito il taglio del midollo, una soluzione di bleu di metile nell'intento di vedere se l'orina che sarebbe in seguito scolata dalle cannule, senza iniezione alcuna di glucosio e lasciando il rene assolutamente a sè, si presentasse colorata o no, Il risultato fu eloquentissimo e

tale quale emerge dall'esperienza felicissima che qui riferiamo e per la chiarezza del risultato e perchè, si può dire, compendia tutte le altre.

Osservazione XXVIII. — Cane bastardo, robusto di kgr. 16. Morfina centigr. 7; narcosi incompleta. Alle ore 14 si incomincia, ipodermoclisi di aqua fontis gr. 200. — 15,30: finita la laminectomia; compiuta la fistola ureterale dai due lati. - 15,45-15,50: in 5 minuti si hanno complessivamente goccie XIII. — 15,50-15,55: tracheotomia; iniezione di caffeina. — 16: taglio del midollo e respirazione artificiale. — 16-16,12: anuria; l'animale però presenta ritmo cardiaco regolare. — 16,12-16,17: in 5 minuti goccie IV per lato; in seguito la diuresi si fa più scarsa aumentando l'intervallo fra le goccie. — 16,35: nella femorale destra si iniettano 2 centigr. di bleu di metile sciolti in acqua. — 16,40-17,20: diuresi scarsa, come sopra. — 17,25: compare a destra la prima goccia lievemente tinta; le goccie seguenti dai due lati sono decisamente colorate. — 17,30-17,40; viste le buone condizioni del cane e la regolarità con cui procede l'esperimento si ricorre anche ad iniezione di gr. 70 di glucosio e gr. 140 di acqua. — 17,42-17-47; in 5 minuti scolano a destra goccie XXX, a sinistra goccie XXIV, totale goccie LIV sempre colorate. — 18: si sospende la respirazione artificiale.

Esame delle orine. — Nulla degno di nota.

Autopsia. — Il taglio è caduto fra III e IV ed è completo.

Come dopo ciò possibile il dubbio?

Prima di finire, pochi rilievi ancora ci preme di fare, e anzi tutto il nessun appoggio che la clinica dà all'esistenza del centro nefrosecretorio sopra nominato; senza scendere a specificazioni superflue basta considerare che nelle condizioni le più svariate, mai — per quanto almeno ci risulta — fu dato in clinica di osservare che lesioni spinali di qualunque natura esse fossero, in quella o in sedi vicine, si siano di per sè riverberate sulla funzione renale al punto da sospenderla o da indurre in essa turbe secretorie, comunque apprezzabili, e riferibili alla lesione centrale. Se in via ipotetica può ammettersi l'esistenza di un centro nefrosecretorio, e se in via ancor più ipotetica, a spiegazione patogenetica di talune sindromi renali, può venire ammesso uno stato morboso particolare, dinamico o no, di tale centro (per es. un'astenia di esso nell'anu-

ria isterica, nel qual caso però — come già uno di noi ha dimostrato — il quadro morboso non viene se non in parte spiegato, persistendo nel rene quelle condizioni idrauliche che non fosse altro dovrebbero garantire l' efflusso della parte essenzialmente liquida dell' orina), non è certo nel tratto cervicale del midollo che esso centro va localizzato; ci sembra infatti che a tal proposito le nostre ricerche siano sufficientemente probative.

Il prof. *Vinci*, partendo dal fatto che la funzione renale non era soppressa da un taglio completo appena sopra o appena sotto la zona corrispondente al limite fra III e IV cervicale, mentre lo era — nei suoi esperimenti — quando la sezione cadeva nel punto detto, conclude che quivi deve esistere il centro spinale di un neurone renale ancora da dimostrarsi. Ma per quale via tale centro è unito al rene? Non per via midollare, perchè, come dicemmo, tagli eseguiti subito sopra o subito sotto, sono senza effetti specifici sul rene. Non resta allora che pensare come via di conduzione alle radici corrispondenti allo stesso livello, ma ciò non è ammissibile perchè numerosissime esperienze dimostrano che il taglio di esse radici non influenza in modo alcuno il rene.

L' anuria assoluta e persistente ottenuta dal sopra citato A. in seguito al taglio del M. S. fra III e IV cervicale, venne ascritta esclusivamente ad un cessato stimolo secretorio sul rene, in quanto che la dilatazione vasale, l' aumento della pressione, il rafforzamento delle sistoli cardiache indotti dalla successiva iniezione endovenosa di glucosio, non valevano a scuotere e a vincere in modo alcuno, il letargo del nostro maggior emuntorio. Ma allora, dato che, nelle condizioni idrauliche le più favorevoli, il rene non lascia trapelare quantità alcuna di quel materiale acquoso che unanimemente (e specie in considerazione dello stretto legame che suole intercedere fra quantità di orina e pressione, velocità ecc. del sangue), si ascrive alle condizioni meccaniche circolatorie dell' organo, dato tutto ciò, ripetiamo come concepire la funzione renale normale?

La parte acquosa dell' orina sarebbe per avventura essa stessa un prodotto di secrezione, inerente ad attività particolare secretoria della cellula renale? E sarebbero allora le cellule rivestenti il foglietto glomerulare della capsula Bowmanniana — che pur pre-

sentano sì scarsa dignità istologica — destinate a sì enorme lavorio secretorio? E devesi allora tutto concentrare nel fattore biologico e negare ogni valore alle condizioni meccaniche, la cui importanza è pur sancita da larga e sicura messe di fatti e di osservazioni e che non potè mai esser respinta completamente neppure dai più accaniti e spinti sostenitori della teoria secretoria?

Dopo ciò, e per riassumere in una parola le conclusioni già esposte nel corso del lavoro, possiamo affermare: che la sezione del midollo cervicale in qualunque punto cada dà oliguria, ma non anuria e ciò in dipendenza delle condizioni circolatorie; che la successiva iniezione endovenosa di una soluzione fortemente glucosata ripristina, non solo, ma esagera la diuresi; che non esiste nella porzione cervicale del midollo alcun punto, la lesione del quale determini sospensione definitiva della funzione renale, e quindi nessun centro indispensabile alla funzione stessa.

Bibliografia.

1. Frugoni, Della patogenesi nervosa di alcuni sintomi renali. (Riv. Crit. Clin. Med., N. 38-43, 1905).
2. Friedenthal, Beiträge zur phys. Chir. der fom. Sympaticus innervierten organe. (Archives des Sciences Biolog., T. XI, suppl. 1904).
3. Dastre et Morat, Recherches exp. sur le sistème vaso-moteur. Paris, 1884, pag. 257 e 326.
4. Bindo De Vecchi, Resezione sper. d. nervi renali. (Boll. d. Scienze Mediche di Bologna, 27 giugno 1905).
5. Ferrata, Assoc. Med. Parma 1903 febbr.
—— Rif. Med., 1903.
—— Archiv. Anat. e Embriol., fasc. III, 1905.
—— Arch. di fisiol., luglio 1905.
6. Krimer, Citato da Oehl, Manuale di Fisiol.
7. Bidder, Beitr. zur Lehre von der function der Nieren.
8. Eckard, Unt. üb. Hydrurie. (Eckard's Beitr., t. VI, 1871).
9. Ustimowitsch. Exper. Beitr. z. Theorie der Harnabsonderung. (Ber. d. Sächs. Ges. d. Wiss., 1870).
10. Heidenhain, Versuche üb. der Vorgang der Harnabsonderung. (Pflüger's Archiv., Band IX, 1874).

11. BARNEY-SACHS, Ueber den Einfluss des Rückenmarks aüf die Harnsecretion. (Pflüger's Archiv., XXV).
12. SPALLITA, Influenza del S. N. sulla secrez. renale. (La Sicilia Medica, N. 2, febbr., 1889).
13. VINCI, R. Accad. Peloritana, Sed. 27 giugno, 1900.
—— XIII° congrès internat. de Méd., Paris août, 1900.
—— Meccanismo di azione dei diuretici. Monografia. Messina, 1902.

Brescia, 4 novembre 1905.

RENDICONTI

DELLE

ADUNANZE DELL' ACCADEMIA MEDICO-FISICA FIORENTINA

Resoconto sommario delle sedute.

Adunanza pubblica del dì 23 Novembre 1905.

Presiede il Prof. E. BURCI, *Presidente*.

Sono presenti i Soci: AZZURRINI, BANCHI, BESSONE, BLOCH, BURCI, CACCIA, CAPEI M., CELONI, CHIARUGI, FRANCIONI, GIUNTOLI, GUIDI, LENZI, LEVI, LIVINI, LUSTIG, MARCHETTI G., MARCHETTI O., MYA, NESTI G., PELLEGRINI, PICCHI, STORI, TADDEI.

Urbino dott. G. — *Dell' influenza dei raggi Röntgen nella cura delle peritoniti tubercolari.*

Nel 1899 negli *Archives d'électricité médicale* due autori francesi, *Arnet* et *Bédart*, riferirono di un caso di peritonite tubercolare guarito completamente a mezzo dell'applicazione dei raggi *Röntgen*. Si trattava di una peritonite tubercolare che si era per l' innanzi dimostrata ostinatamente ribelle ad ogni cura medica, e nella quale i due AA. vollero esperimentare la efficacia delle applicazioni di raggi *Röntgen*. Il risultato fu oltremodo soddisfacente ed il paziente potè lasciare l'ospedale clinicamente guarito.

Nell' anno decorso occupandomi io delle modificazioni ematologiche nella cura chirurgica delle peritoniti tubercolari pensai di esperimentare a titolo di confronto il risultato che si può ottenere coll'applicazione dei raggi *R.* nelle peritoniti tubercolari, e quindi vedere se eventualmente questo trattamento esercitasse una qualche azione nella morfologia del sangue.

Ho tratto ad esperimentare la radioterapia in questa forma morbosa e da criterî di analogia che informano i vari mezzi di cura della peritonite-tubercolare, ed anche dal fatto che esperienze recenti praticate in varie affezioni di organi interni avevano dimostrato con i risultati ottenuti che ai raggi *Röntgen* non si compete soltanto una azione sopra i tessuti e gli organi che hanno una sede superficiale, ma che possono anche influenzare in modo favorevole organi interni che si trovano ad una certa profondità rispetto alla sorgente raggiante.

Nelle mie ricerche sono stato coadiuvato dal collega ed amico *Ceni* del turno elettroterapico, che si è occupato della tecnica delle applicazioni radioterapiche e di tutte le particolarità che più specialmente la concernono.

Sebbene l'argomento che imprendo a trattare sia ancora per me soggetto di studio, e per quanto i casi da me esaminati siano solamente due, dei quali l'uno ancora in osservazione, tuttavia per la bontà dei risultati ottenuti nel 1° caso e per le promesse di buon esito che anche nel 2° si intravedono, ho creduto bene anche per consiglio del mio maestro Prof. *Burci*, darne immediatamente contezza a quest'Accademia. Ho scelto per le mie indagini e per mettermi in condizioni sempre favorevoli solo quelle forme benigne di peritonite tubercolare, che si distinguono per il carattere prettamente ascitico, per la relativa bontà di fenomeni generali, per la mancanza o la scarsezza di complicanze per parte di altre sierose, forme tutte che siccome già è noto offrono anche affidamento per la spontanea guarigione del processo morboso, quando si seguano solo delle norme igieniche, e si pratichi una cura generale atta a conferire maggior resistenza all'organismo ammalato.

Ed ho anche prescelto queste forme come quelle nelle quali non essendo immediatamente richiesto un intervento chirurgico è più facile ottenere che i pazienti spesso indocili, si assoggettino di buon grado ad un mezzo di cura, che richiede per un buon risultato un tempo abbastanza lungo.

Ed ecco brevemente riassunti i fatti che concernono le nostre ammalate:

Nel 1° caso si trattava di una donna che era stata in avanti operata di laparotomia per peritonite tubercolare.

Poco dopo l'escita dall'ospedale si risvegliarono nuovamente i fenomeni addominali ed il liquido ascitico incominciò a riprodursi.

Nel maggio 1904 entrava in clinica presentando il quadro clinico ben conclamato di una peritonite tubercolare.

Sottoposta subito ad una cura radioterapica, e condizioni dell'addome mostrarono di sentire rapidamente l'influenza di questo trattamento: il liquido incominciò a diminuire, la circonferenza addominale si ridusse.

Dopo 26 applicazioni la paziente potè lasciare l' Ospedale clinicamente guarita.

Riveduta nell'agosto sta perfettamente bene; l'addome appare del tutto normale.

Nel 2° caso, che è ancora oggetto di studio, si tratta di una ragazza di 17 anni che ammalò circa due mesi fa con dolori addominali e tumefazione del ventre.

Venuta nell'Ospedale stette vari giorni in un turno medico dal quale fu poi inviata in Clinica colla diagnosi di peritonite tubercolare.

Sottoposta ad applicazioni radioterapiche, dopo 4 applicazioni le condizioni della pazienze appaiono assai migliorate, la tumefazione addominale è un po' diminuita, le condizioni generali sono assai soddisfacenti; i dolori all'addome ed il meteorismo che per l'innanzi si aveva sono scomparsi.

La paziente continua ancora la cura.

Un fatto che mi piace qui di ricordare è il reperto leucocitario da me riscontrato in questi casi.

Come diceva in principio, nelle ricerche che sto facendo sull'esame del sangue nei laparotomizzati per peritonite specifica, ho sempre osservato (i casi tuttora seguiti sono in n° di 5) che costantemente si osserva dopo l'atto operativo un aumento di globuli bianchi, che permane per un tempo assai lungo dall'operazione e che segue di pari passo il migliorare delle condizioni dell'organismo ammalato.

Orbene identico fatto ho potuto osservarlo nei due casi trattati coi raggi *Röntgen*: i leucociti andarono sempre e progressivamente aumentando in numero, man mano che limitando l'influenza della cura la sintomatologia accennava a regredire.

Non ho ancora esaminato a sufficienza i preparati istologici del sangue per poter dire quali forme leucocitarie siano più specialmente in aumento; per ora ho notato soltanto che il maggior numero è a carico dei polinucleari neutrofili.

Attendo a pronunziarmi esami più accurati e casistica più numerosa.

Caccia dott. G. — Il caso esposto dal Dott. *Urbino*, gli offre occasione di riferire di due casi nei quali in unione col Dott. *Francioni* ha

applicato i raggi *Röntgen*. Nel primo in cui trattavasi di una forma di peritonite tubercolare a forma ascitica il risultato della cura fu oltremodo soddisfacente. In sole 6 applicazioni si ebbe miglioramento delle condizioni generali ed anche i fenomeni locali accennarono a regredire. Il paziente fu rimesso in condizioni buone.

Nel 2° caso nel quale si trattava di una forma peritoneale a tipo fibroso con masse notevoli la cura non ebbe alcun resultato, come del resto era da aspettarsi data la gravità del quadro. Crede però che anche nei casi i più favorevoli si debba andare più cauti nell'affermare la guarigione della malattia trattandosi di processi che richieggono un tempo notevolmente lungo prima di dichiararsi guariti.

Lustig prof. A. — Domanda al Dott. *Urbino* una spiegazione circa la qualità dei leucociti, in rapporto alle granulazioni, che mostrano di essere aumentati dopo l'applicazione dei raggi *R*.

Urbino dott. G. — Per quanto stia appunto ora occupandosi dell'esame accurato dei preparati istologici può dire che le forme prevalenti erano i polinucleari neutrofili; i polinucleari eosinofili non sembrano fino ad ora aumentati nel numero.

Lustig prof. A. — Invita il Dott. *Urbino* a proseguire nelle indagini accurate poichè da esse potrà sorgere qualche risultato atto a chiarire il meccanismo di guarigione di queste forme morbose.

Mya prof. G. — Conferma il caso illustrato dai Dott. *Caccia* e *Francioni*, compiacendosi del risultato brillante ottenuto dal Dott. *Urbino* nel suo caso. Ritiene che uno studio istologico accurato del sangue potrà fornire criteri di valore indubitato.

È logico ammettere che la guarigione avvenga quando la tubercolosi è allo stadio di granuloma non quando è caseosa. Ritiene che l'effetto dei raggi *Röntgen* sia stimolante.

Espone un caso osservato nella Clinica Pediatrica di un bambino con precedenti bacillari spiccati, nel quale esisteva un voluminoso tumore ghiandolare del collo. Sottoposto ad applicazioni di raggi *Röntgen*, in poche sedute il tumore scomparve. Asportata una ghiandola linfatica della regione, questa non offrì altro reperto all'infuori di una iperplasia. Talvolta può la tubercolosi in stadio iniziale assumere una forma semplicemente iperplastica, ed è eppunto in queste forme lievi, iniziali che può la cura *Röntgen* avere risultato.

Buroi prof. E. — Concorda con il credere che occorra lungo tempo prima di dichiarare guarita una forma peritoneale tubercolare. Talvolta in laparotomie gli avvenne di notare nel peritoneo noduli tubercolari che trovavano la spiegazione della loro essenza nei precedenti anamne-

stici, ove figurava una peritonite tubercolare pregressa lontanamente e clinicamente guarita.

Occorrerà casistica più numerosa e più numerose ricerche per potersi pronunziare in modo sicuro sul risultato terapeutico definitivo dei raggi *Röntgen* nella peritonite specifica.

Buroi prof. E. — *Sopra un modo pratico per evitare la perdita della orina nei soggetti nefrostomizzati.*

Un inconveniente che sicuramente ha ostacolato alla epicistostomia di rendersi di uso più comune come cura delle croniche gravi ritenzioni urinose in vescica, è quello dello sgocciolio continuo dell'orina attraverso alla fistola ipogastrica, che bagna ed insudicia il malato.

Per evitare le fastidiose e spesso dannose conseguenze di questo sgocciolio, si tentò di ricorrere a diversi espedienti, e si provò l'applicazione di otturatori, si cercò di canalizzare l'orina per mezzo di una siringa di *Pezzer* passata nel tramite ed il *Martin* immaginò un apparecchio che meno facilmente della siringa di *Pezzer* potesse spostarsi in dentro od in fuori. Ma alcuni di questi compensi non vennero tollerati, altri si mostrarono insufficienti al bisogno, così che molti ricorsero all'uso di un buon orinale ipogastrico, che, ben costruito, parve rimediasse sufficientemente (se non completamente) alle più gravi conseguenze della incontinenza.

Nel 1899 il dott. *Vignolo* di Pisa, proponeva un apparecchio semplice e congegnato assai bene per ottenere la contenzione e la regolare urinazione nella epicistostomia.

Non sto a descrivere minutamente quest'apparecchio e rimando chi volesse meglio conoscerlo alla pubblicazione del suo autore nel giornale *La Clinica moderna*, anno V, n° 20. In poche parole esso è costituito da un tubo di caoutchouc con un rigonfiamento verso il suo estremo vescicale, che porta anche un tubo impiantato ad angolo ottuso destinato a pescare nel bassofondo vescicale ed è munito all'altra estremità di un rubinetto. Sul tubo, reso rigido per un certo tratto da un tubicino retto d'argento introdotto nel suo interno, scorre una ciambella pure di caoutchouc che, per mezzo di un tubetto elastico munito di rubinetto, può essere gonfiato, fissandosi così sul tubo nel punto che si vuole. Il rigonfiamento del tubo e la ciambella impediscono contemporaneamente gli spostamenti in avanti ed in dietro e il passaggio dell'orina fra di esso e la parete della fistola ipogastrica.

Ho avuto occasione di applicare l'apparecchio *Vignolo* in epicistomizzati ed essendomene trovato bene, ho creduto opportuno di valermene in un altro diverso caso, per evitare cioè la perdita della orina

in soggetti operati di nefrostomia definitiva, allargando così il campo della sua applicazione.

Nel maggio del 1905 dovei operare un signore, certo G. B. di Firenze di nefrostomia per uropionefrosi incompleta prodottasi per infezione ascendente da un processo blenorragico uretro-vescicale di lunga durata ribelle.

Dopo un mese essendo completamente scomparso il pus dalle orine del rene operato tolsi il drenaggio e lasciai che la soluzione di continuo del rene si chiudesse. Dopo circa un mese dalla cicatrizzazione completa, passato in completo benessere, ricominciarono fenomeni di uropionefrosi. Tornai ad aprire il rene e mentre, per la notevole quantità di parenchima renale funzionante, per la incertezza esistente sul completo stato di salute di quello del lato opposto e per la minaccia continua contro di questo, se rimasto unico, della cistite ribelle, non mi sembrò opportuno procedere alla nefrectomia, non parvemi neppure conveniente un nuovo tentativo di chiusura della fistola renale.

Ad evitare il continuo sgocciolio dell'orina attraverso a questa fistola contro il quale nessun diverso compenso era giovato, pensai di adoperare l'apparecchio *Vignolo*.

Sono ora due anni che l'apparecchio è applicato e funziona perfettamente. Il soggetto cui è applicato non si lagna affatto e si limita a vuotare ogni tanto la orina che si raccoglie, così a lui è stato possibile di attendere alle ordinarie sue occupazioni, cosa che non poteva far prima, dovendo aver rapporto col pubblico, non fosse altro per il cattivo odore, che tramandavano la medicatura ed i panni bagnati di orina.

Dopo due anni di prova mi è sembrato di essere autorizzato a comunicare il resultato ottenuto e mi è parso utile il farlo perchè, occorrendo, altri possa in un caso simile seguire il mio esempio.

In una prossima adunanza presenterò una donna nefrostomizzata nella quale è stato applicato da qualche giorno l'apparecchio Vignolo.

Il Vice-Segretario degli Atti
L. Picchi.

Adunanza pubblica del dì 30 Novembre 1905.

Presiede il Prof. E. BURCI, *Presidente.*

Sono presenti i Soci: BESSONE, BLOCH, BURCI, CELONI, CHIARUGI, FRANCIONI, GIUNTOLI, GUIDI, LIVINI, LUSTIG, MARCACCI, MARCHETTI G., ORLANDINI, PICCHI, PURITZ.

Palagi dott. P. — *Osservazioni sul ricambio negli operati di gastro-enterostomia.* (Non consegnato il manoscritto).

Urbino dott. G. — *Il ferro ematico ed il sintoma di Jellinek in alcune affezioni morbose della tiroide.*

Ha eseguito nella Clinica Chirurgica alcune ricerche in ammalati presentanti affezioni della ghiandola tiroide e in due casi di morbo di *Basedow*; per indagare:

1° se il sintoma enunciato dell'*Jellinek* nel 1904 e consistente in una iperpigmentazione della cute della palpebra riscontrata specialmente nei Basedowiani, si verificano anche in altre lesioni delle tiroidi (gozzi follicolari, parenchimali, ecc.);

2° se in questi casi esistesse alcuna modificazione nel contenuto di ferro nel sangue, e nel quantitativo della sostanza colorante di esso.

Le ricerche furono fatte sopra 5 casi di gozzo, e due casi di morbo di *Basedow.*

L'A. è giunto alle seguenti conclusioni.

Il ferro del sangue nei Basedowiani è sempre notevolmente diminuito, mentre l'emoglobina conserva valori assai elevati.

Nelle forme di semplice ipertrofia della tiroide, il quantitativo del ferro e quello dell'emoglobina sono quasi sempre in limiti normali fra loro corrispondenti.

Per ciò che riguarda il sintoma dell'*Jellinek* dice: che in quasi tutti gli individui affetti da ipertrofia semplice della tiroide esistono delle anomalie della pigmentazione [ipercromie] della cute della faccia e più specialmente delle palpebre.

Dei due casi di morbo di *Basedow*, nell'uno il sintoma esisteva, nell'altro mancava assolutamente.

Basandosi sopra la costante simmetria delle zone di pigmentazione, e sopra la limitazione costante di esse, ritiene che piuttosto di un au-

mentato potere colorante del sangue come ammetteva l'*Jellinek*, si debba qui invocare una causa nervosa capace, per stimoli abnormi d'origine tossica, di favorire una iperproduzione di pigmento per parte delle cellule epidermiche che normalmente lo elaborano.

Orlandini dott. A. — *Un caso di ascesso extra durale della fossa cerebrale media con perisinusite.* (Non consegnato il manoscritto).

Il Vice-Segretario degli Atti
L. PICCHI.

Adunanza pubblica del dì 14 Dicembre 1905.

Presiede il Prof. E. BURCI, *Presidente.*

Sono presenti i Soci: AZZURRINI, BADUEL, BANCHI, BANTI, BLOCH, BUFALINI, BURCI, CACCIA, CELONI, COCCHI, CORSINI, DADDI, FOÀ, GIUNTOLI, GRAZZI, GUIDI, LENZI, LEVI, LUISADA, LUSTIG, MARCHETTI G., MARCHETTI O., MYA, PACCHIONI, PELLEGRINI, PICCHI, PIERACCINI, PIERAGNOLI, PURITZ, RADAELI, ROSSI, SALAGHI, TANZI, TIBERTI.

Burci prof. E. — Aprendo la seduta commemora con acconce parole due soci che da pochi giorni hanno cessato di vivere: il professore *Domenico Chiara*, distinto cultore della scienza ostetrico-ginecologica che tanto fece per la nostra Maternità e il prof. *Ernesto Ziegler*, il noto anatomo-patologo tedesco da molti anni socio corrispondente della nostra Accademia.

Franchetti dott. A. e Menini. — *Sulle alterazioni delle ghiandole salivari nelle infezioni* (con presentazione di preparati).

(Il lavoro è pubblicato nel fascicolo I dell' anno 1906 dello *Sperimentale*).

Radaeli. — *Presenta due preparati di spirocheta pallida di Schaudinn ed Hoffmann.*

Il materiale che ha servito per la preparazione è il secreto di una papula vegetante delle grandi labbra: il metodo di colorazione il bleu di *Marino.*

L'O. fa rilevare come le forme che si osservano nei suoi preparati abbiano tutti i caratteri che da *Schaudinn* e successivamente dagli altri autori che si sono occupati di questo studio sono stati indicati come distintivi della spirocheta pallida. Accanto a queste forme che si possono considerare come caratteristiche, l'O., esaminando numerosi preparati allestiti con secrezione di sifilomi primitivi e di papule umide di sedi diverse, ha potuto osservare altre forme che facilissimamente si distinguono dalle prime per il minor numero e la maggiore larghezza delle spire, per la più facile colorabilità. Tra i due tipi estremi, molto diversi tra loro, esistono però delle forme difficilmente classificabili per i loro caratteri morfologici, mentre il criterio della colorabilità ha perduto valore dopo che è stato dimostrato che la spirocheta di *Schaudinn* si colora con alcuni dei metodi comuni di colorazione.

L'O. si unisce perciò a *Volpino* e *Bertarelli* nell'augurare che si trovino nuovi caratteri differenziali i quali ci permettano di riconoscere con massima sicurezza la spirocheta pallida.

I Segretari degli Atti
F. Radaeli e L. Picchi.

Adunanza pubblica del dì 11 Gennaio 1906.

Presiede il Prof. MYA, *Vice-Presidente.*

Sono presenti i Soci: Azzurrini, Baduel, Banti, Bloch, Burci, Chiarugi, Giuntoli, Lenzi, Levi, Luisada, Lustig, Marchetti O., Mercanti, Mya, Pacchioni, Pellegrini, Picchi, Rossi, Stori, Taddei, Tiberti, Toti.

Catòla dott. G. e **Achùcarro N.** (Bilbao). — *Sull' origine dei corpi amilacei nel sistema nervoso.*

I corpi amilacei costituiscono un prodotto patologico frequente nelle malattie croniche del sistema nervoso e rappresentano un reperto quasi costante nel sistema nervoso dei vecchi. Dal 1854 in poi gli studî sulla loro origine e sulla loro natura chimica si sono avvicen-

dati in numero piuttosto considerevole, ma nondimeno le opinioni degli autori son ben lungi dall'essere concordi tra loro. Per quanto si riferisce alla prima questione di cui ci siamo esclusivamente occupati, le vedute principali sono le seguenti: origine dei corpi amilacei da prodotti provenienti dai vasi (*Vichmann*); da prodotti di degenerazione delle fibre nervose (*Leber, Treitel, Schaffer, Stroebe, Wolff*); da trasformazioni del nucleo o del protoplasma delle cellule di nevroglia (*Redlich, Obersteiner*).

Avendo avuto l'occasione di studiare un certo numero di casi di diverse malattie del sistema nervoso dove i corpi amilacei erano eccezionalmente numerosi (siringomielia, malattia di *Parkinson*, demenza senile), abbiamo potuto ottenere dei resultati che ci sembrano decisivi per dimostrare da quale elemento del sistema nervoso essi derivino. In questo studio abbiamo sopratutto utilizzato delle sezioni longitudinali di midollo spinale condotte specialmente attraverso i cordoni posteriori. Anche *Obersteiner* che fa derivare i corpi amilacei da granulazioni ialine del protoplasma delle cellule di nevroglia, raccomanda le sezioni frontali di midollo. È strano però che questo autore esprima la sua meraviglia che altri dall'esame di sezioni consimili abbia tratto delle conclusioni diverse dalle proprie. Per la colorazione abbiamo impiegato parecchi metodi dando una larga preponderanza ai metodi di colorazione del cilindrasse quando ci siamo accorti che questo era probabilmente l'elemento da cui prendono origine i corpi amilacei: tra questi metodi abbiamo prescelto quelli di *Stroebe, Van Gieson, Cajal* e *Kaplau* come i più dimostrativi.

Ecco in breve i resultati: nelle sezioni frontali del midollo e del bulbo colorati coi quattro metodi sopracitati si vedono delle immagini che rappresentano i corpi amilacei in stretta continuità anatomica con dei cilindrassi. Si nota che la fase iniziale di questi corpi è costituita da dilatazioni piriformi che presentano già cambiamenti di colorabilità; sono più pallide e col metodo di *Cajal* acquistano una colorazione giallo-chiara, mentre che i cilindrassi sono bruni o neri. Col metodo di *Stroebe* (bleu d'anilina-safranina) si osserva che il centro di queste dilatazioni è colorato in rosa, mentre che la periferia conserva il colore del cilindrasse. Durante la formazione progressiva di queste dilatazioni, il cilindrasse va soggetto in loro vicinanza a marcatissime modificazioni: si frammenta, si decompone e perde la colorabilità. Così i rigonfiamenti finiscono per diventar liberi, quantunque spesse volte lascino riconoscere resti di cilindrasse nei punti primitivi d'impianto del cilindrasse da cui provengono. Divenuti liberi prendono la forma

sferica, ma la loro evoluzione non è ancora terminata. La presenza di un nucleo centrale, la striatura concentrica e quella radiale (raramente da noi riscontrata) non sono probabilmente che caratteristiche di ulteriori fatti evolutivi.

I corpi amilacei provenienti da un medesimo cilindrasse restano, almeno per un certo tempo, scaglionati in senso longitudinale sotto forma di catene, ma frequentemente si nota che un nuovo elemento viene ad interpolarsi tra loro. Si tratta di cellule di nevroglia a nucleo chiaro, a protoplasma spesso abbondante e chiaro, finamente granuloso che si adattano alla superficie sferica dei corpi amilacei. È impossibile interpretare esattamente una simile disposizione; forse può essere che esse non manchino d'una qualche influenza sulle ulteriori modificazioni di natura e di sede dei corpi amilacei medesimi: in ogni caso esse rappresentano un fenomeno secondario.

Gli autori che sostengono l'opinione dell'origine dei corpi amilacei dalle fibre nervose attribuiscono alla mielina un valore preponderante. Così secondo *Stroebe* esisterebbe una fase in cui le dilatazioni del cilindrasse presenterebbero dei contorni mal delimitati, confusi con la mielina circostante; in nessuno dei nostri preparati noi abbiamo constatato niente di simile, ciò che ci fa ritenere doversi trattare probabilmente d'un fatto assai eccezionale. I contorni delle dilatazioni del cilindrasse li abbiamo trovati sempre ben delineati e se non si possono assolutamente escludere dei fenomeni d'imbibizione da parte della mielina, non possiamo ammettere che una fusione dei due elementi nel senso di *Schaffer* e di *Stroebe* costituisca la maniera ordinaria di formazione dei corpi amilacei. Un altro rilievo da fare si è che il processo che conduce alla formazione dei corpi amilacei ha una certa specificità; questo nel senso che in genere è tutta una fibra quella che vien colpita dalla lesione per un tratto più o meno esteso, mentre le fibre contigue possono essere completamente sane.

In conclusione, i resultati che abbiamo ottenuto applicando i metodi di colorazione del cilindrasse allo studio della genesi dei corpi amilacei, ci permettono di concludere che questi corpi altro non rappresentano che dei prodotti degenerativi del cilindrasse.

Burci prof. E. — *Qualche considerazione sui casi di appendicite osservati nella Clinica chirurgica di Firenze.*

Al mio assistente dott. *Pellegrini* ho dato l'incarico di rendere conto in modo particolareggiato dei casi di appendicite curati nella mia clinica, e già nel maggio del decorso anno egli riferì in modo sommario su quelli raccolti fino a quel momento. Quanto prima vedrà la

luce la sua relazione completa. Mi è sembrato però che non fosse fuor di luogo di rientrare ancora una volta brevemente in questo argomento, così interessante per noi medici e chirurghi, indotto a farlo in special modo per la impressione ricevuta dai casi che ho più recentemente osservato.

In una seduta dell' Accademia medico-fisica, nel maggio del decorso anno il collega prof. *Banti* richiamava la nostra attenzione sopra alcuni punti più importanti della appendicite e sopra tutto su due, e cioè: sulla crescente frequenza di questa malattia e sulla non rara irrazionalità della cura medica attuata nel primo periodo, talora per opera del malato stesso alla insaputa del medico, talora pur troppo da questo, non avendo riconosciuto il male ed anche qualche volta dopo averlo diagnosticato.

È da tempo che si parla di crescente frequenza dell' appendicite, ma da molti si è ritenuto che l'aumento fosse apparente e dipendesse dal fatto che la diagnosi riusciva più facile per l'acquistata maggiore conoscenza di questo tipo morboso e si è anche sussurrato, con intenzione, che medici e chirurghi volessero ritrovare questa malattia di moda in molti casi per lo meno dubbî.

Realmente anche nei momenti nei quali è più difficile la diagnosi, oggi si cade assai raramente in errore, e molti casi, che in addietro sarebbero passati per forme morbose differenti, vengono facilmente riconosciuti oggi per appendiciti e la osservazione del chirurgo al momento della operazione e le ricerche successive sulle appendici estirpate stanno a riprova indiscutibile della esattezza della diagnosi.

Ciò nonostante il numero di tali ammalati cresce e, quello che è pure importante, col crescere del numero (se pure non è strana coincidenza toccata a me) ho dovuto riconoscere in questi ultimi tempi una maggior frequenza di casi gravi.

Dal maggio del 1905 ad ora io posso portare un nuovo contributo di 20 casi, 19 accolti nella Clinica generale chirurgica ed 1 tuttora degente nella Clinica chirurgica pediatrica, pure da me diretta.

Questi casi, uniti ai precedenti, fanno ascendere la nostra raccolta al numero non indifferente di 112, e la mia personale, considerando soltanto quelli curati in poco più di 2 anni, da che dirigo la Clinica di Firenze, raggiunge la cifra di 76. Sono 76 casi raccolti dopo l'aprile 1903 di fronte a 36 che, fino a quell'epoca, avevano ricorso alla cura del mio illustre e compianto predecessore.

Questa è la migliore prova e la più evidente che nel caso presente l' aumento non è riferibile a maggiore abilità e precisione di

diagnosi. E neppure a spiegare il numero crescente dei casi può addursi il motivo della prevalenza odierna della alimentazione carnea nè l' uso maggiore di un materiale capace di favorire la introduzione nel canale alimentare di frammenti solidi indigeribili (frammenti di smalto ecc.). L' argomento dell' uso più largo della alimentazione carnea cede di fronte al numero molto maggiore di appendiciti in soggetti che, per le condizioni loro di fortuna, sono costretti a fare della carne un uso assai moderato; la imputazione a cause meccaniche di irritazione locale in molti casi non è confortata dal reperto anatomo-patologico, ed io posso dire che, se facciamo astrazione da calcoli fecali, che si ritrovano con una certa frequenza nelle appendici malate e che sono probabilmente di formazione successiva all' insorgere dell' appendicite, eccezionalmente si trova qualche cosa riconoscibile seriamente come agente meccanico unico o come importante collaboratore nella produzione del processo appendicitico.

La mia statistica farebbe credere che tanto l' aumento numerico dei casi che la riscontrata frequenza della maggiore gravezza del male non siano fenomeni di una esatta e continua progressività, ma lascierebbe pensare che nell' anno si verifichino a periodi, ed uno di questi periodi sembrerebbemi che fosse l' attuale poichè in pochissimi giorni abbiamo accolto in Clinica cinque nuovi casi, dei quali quattro veramente gravi.

È naturale che ci si domandi come possa spiegarsi questo fatto. Allo stato attuale non è possibile che formulare delle ipotesi ed è razionale lo andare a ricercarne la causa nelle condizioni etiogenetiche. Ad una di queste accennava anche il nostro *Banti* nella comunicazione sua sopra ricordata.

Lo *Jalaguier* richiamava per il primo in modo chiaro e preciso la attenzione sulla appendicite come manifestazione di malattie generali infettive. Si avrebbe dunque una appendicite d' origine ematogena nel corso o successivamente a malattie infettive, servendo forse di richiamo ai germi patogeni le modificazioni indotte nell' appendice da cause di irritazione meccanica, che altrimenti sarebbero probabilmente rimaste senza effetto.

Questo rapporto etiologico dell' appendicite è stato poi anche più chiaramente dimostrato per diversi processi infettivi. Nel 1893 il *Teissier* richiamava l' attenzione sopra dei casi nei quali l' appendicite poteva riferirsi ad una infezione grippale. Dopo di lui *Merklen* ed altri e più tardi *Golouchoff, Schultess, Adrian* e recentemente il *Cardi* hanno confermato la cosa, portando nuovi fatti clinici, ed *Adrian* ed il *Cardi*

anche la riprova batteriologica, dimostrando nel pus di ascessi appendicitici la presenza del bacillo di *Pfeiffer-Bruschettini*.

Io non posso portare come l'*Adrian* ed il *Cardi* dei fatti positivi chiaramente dimostranti il rapporto fra appendicite ed influenza, ma l'essersi in alcuni infermi iniziata la malattia con fenomeni generali simili a quelli d'un processo infettivo non grave, senza localizzazione di fatti subiettivi ed obiettivi, cui hanno fatto seguito i fenomeni appendicitici, aggravandosi allora tutte le manifestazioni morbose generali e locali; l'aumento numerico dei casi non continuo ma a periodi ed in certi periodi, nei quali si hanno contemporaneamente casi d'influenza; il numero notevole di soggetti colpiti da questa infezione così multiforme nelle sue localizzazioni e manifestazioni morbose, mi fanno pensare che tale rapporto esista e che possa servire a spiegare in parte l'aumentata frequenza della appendicite e forse anche (contrariamente all'opinione di altri) la notata gravezza.

Limitandomi all'esame dei casi osservati in quest'ultimo periodo io trovo nella mia statistica che sopra 20, raccolti dal maggio 1905 al 3 gennaio 1906, 5 si sono presentati nel settembre, 11 dal 3 novembre al 3 gennaio, 4 sono repartiti fra tutti gli altri mesi. In questo ultimo periodo invernale non sono mancati certamente i casi d'influenza e nel settembre si videro non pochi ammalati di una forma infettiva febbrile con manifestazioni eruttive alla pelle ed alle muccose, non riferibili alle comuni forme esantematiche, e che furono interpetrate da alcuni competenti come l'effetto di una infezione influenzale. Niente di positivo nè di assoluto posso concludere, ma il sospetto ha ragione di esistere ed il mancato reperto batteriologico (che dovrebbe invece essere frequentemente positivo) non ha sufficiente valore per fare svanire i miei dubbi. Mi propongo di fare in avvenire sistematicamente in ogni caso le ricerche in proposito con tutti i mezzi più adatti, non nascondendomi però le difficoltà che si presenteranno perchè, essendo eccezionali, i casi che mi vengono inviati a caldo in tempo utile per una operazione, soglio trovarmi di fronte o a malati con processo appendicitico raffreddato, o a casi acuti complicati da gravi fatti para e peri-appendicitici nei quali si ritrovano varj altri batterî secondariamente penetrati, che vegetano rapidamente e di fronte ai quali può essere anche che il bacillo di *Pfeiffer-Bruschettini* sparisca, vittima della concorrenza loro.

L'intervento di altri batterî (oltre a trovare condizioni favorevoli di passaggio per la presenza loro nell'intestino) può essere anche maggiormente facilitato dal bacillo della influenza, che, sappiamo, apre agevolmente la via ad infezioni secondarie, spiega forse la gravezza

notevole di alcuni di questi casi, in opposizione con quanto recentemente scriveva il *Cardi*, che cioè le appendiciti da influenza siano forme lievi e spesso curabili con soli mezzi medici.

La mia casistica si conserva buona. Tutti gli operati di semplice appendicectomia guarirono regolarmente ed anche altri con gravi complicanze suppurative ed uno con una peritonite purulenta generalizzata in seguito a perforazione.

Il buon resultato, in quest'ultimo caso, per la gravezza delle condizioni locali e generali, è veramente sorprendente.

I morti sono stati due ed entrambi erano affetti da peritonite purulenta generalizzata per perforazione. In uno di questi non fu possibile alcun intervento perchè arrivò moribondo allo Spedale, nel secondo intervenni (come già nell'altro poco fa ricordato) colla appendicectomia, colla diligente *toilette* dell'addome assicurata mediate la eviscerazione intestinale. L'esito non buono sembrò, pel reperto necroscopico, riferibile a pregresse ed aggravatesi lesioni del miocardio, del fegato, dei reni.

Nello stesso giorno, 28 dicembre, che io operava i due casi di peritonite generalizzata per perforazione appendicolare, veniva condotta allo Spedale di Firenze una ragazza di 20 anni moribonda per peritonite da perforazione, verificatasi in questo caso per ulcera gastrica. In tutti e tre questi casi gravissimi ed in altri che in breve spazio di tempo ho dovuto curare per complicanze appendicitiche ho riscontrato come precedente la somministrazione d'un purgante energico.

Dopo poche ore dalla ingestione del purgante i primi sintomi di una peritonite entravano in scena, fortunatamente circoscritta in alcuni casi. In uno di questi malati, una donna nella quale i fatti immediati furono meno gravi, la preoccupazione per la sospensione della funzione intestinale arrivò a tale, che il medico permise le venissero somministrati 10 clisteri. L'ammalata, che oggi è fuori di pericolo, ha dato indubbiamente prova d'una grande resistenza.

Ho voluto accennare a questi fatti, perchè sono troppo frequenti, e richiamare quello su cui insisteva con molta ragione il collega *Banti*, sui pericoli cioè d'un trattamento medico inopportuno dell'appendicite. Se i medici non arriveranno a convincersi della opportunità di generalizzare la cura chirurgica nella appendicite, si convincano almeno di lasciar tranquillo l'intestino non preoccupandosi dell'arresto della sua funzione e di fenomeni che simulano una occlusione. Col mitigarsi dei fenomeni acuti appendicitici e del risentimento peritoneale mediante l'uso locale del ghiaccio e la somministrazione di oppiacei, il ventre

ricomincia a funzionare da se e non ha per questo bisogno di stimoli pericolosi.

Banti. — È lieto della comunicazione fatta dal collega professore *Burci,* perchè conferma pienamente quanto altra volta egli esponeva in questa stessa Accademia. È una cosa veramente spiacevole vedere come l' appendicite sia ora curata proprio al contrario di come si dovrebbe. Si usano gli stessi metodi di 50 anni fa quando si credeva di combattere la tiflite stercoracea, non pensando che il provocare con purghe le contrazioni intestinali può indebolire l' intestino e facilitare la perforazione. Bisognerebbe che entrasse nella convinzione di tutti che, se non si vuol subito ricorrere al chirurgo, si limitasse almeno la cura medica alla dieta assoluta, al ghiaccio ed all' oppio.

Relativamente all' etiologia è notevole la frequenza con la quale si verificano ora le appendiciti. Nel maggio espose il dubbio che potessero avere un rapporto con l' epidemia d' influenza: ora però deve notare che le appendiciti seguitano mentre l' influenza è cessata. D' altra parte le ricerche batteriologiche speciali hanno dato risultati negativi. Suppone che non sempre l' appendicite sia dipendente da un processo di propagazione dal cieco, ma che possa anche prodursi per via ematogena.

Desidererebbe che i medici pratici entrassero nella via loro indicata dalla scienza e dalla clinica e, se non volessero subito ricorrere al coltello, abbandonassero definitivamente i purganti sostituendoli con cure più razionali e più utili. Però insiste sempre nel raccomandare la cura chirurgica precoce. Se nessun medico oserebbe oggi, lasciare senza operarlo, un individuo guarito dall' appendicite, non vedo perchè l' operazione non si debba fare nelle prime 24 o 36 ore di un' appendicite, senza esporre il malato ai rischi di una malattia pericolosissima.

Mya. — Crede che la discussione odierna abbia una grande importanza perchè non sono sempre i medici che usano il purgante ma spesso le famiglie prima di chiamare il medico. Vorrebbe che questa discussione illuminasse anche i profani.

Relativamente all' etiologia accenna anche egli al rapporto possibile con forme infettive di altre muccose. È possibile che una formazione linfatica come essenzialmente è l' appendice reagisca quando reagiscano altri organi ad esempio le tonsille. È un fatto che in questi ultimi tempi nei quali si sono notati tanti casi di appendicite si sono avuti anche quasi epidemicamente fatti morbosi nelle mucose del cavo naso faringeo.

Corradi prof. G. — *Di alcuni corpi estranei dell' organismo umano, estratti felicemente.* (Comunicazione fatta dal prof. **E. Burci**).

Debbo con dispiacere rimettere ad altra adunanza la promessa relazione particolareggiata dei casi del prof. *Corradi*, perchè mi mancano ancora alcune notizie indispensabili per la esposizione esatta dei medesimi. Dovevo dire di voluminosi corpi estranei di varia natura introdotti in cavità naturali (specialmente nell' intestino ed in vescica) che l' illustre maestro potè estrarre felicemente ed in modo facile e pronto, superando notevoli difficoltà mercè la sua grande maestria nell' ideare e modificare istrumenti e nell' adattare sapientemente e con prontezza pari all' esigenze del momento l' uso di essi nei singoli casi, in modo da raggiungere con sicurezza e col maggior interesse del malato lo scopo prefissosi.

Voglio in ogni modo riferire sopra un caso, che appartiene pure al prof. *Corradi*, interessantissimo per le qualità del corpo estraneo ed, in rapporto con queste, per il contegno suo nel penetrare ed attraversare i tessuti.

Trattavasi di un piccolo bambino di circa 9 mesi, certo Moschini di Vallombrosa. Un bel giorno la madre si accorge che nella regione masseterina di sinistra era apparsa una piccola tumefazione con pelle di colorito presso che normale, avente nel centro un mammelloncino più rilevato, rossastro alquanto dolente. Con qualche applicazione locale la tumefazione sparì, se non che dopo pochi giorni ne compariva un altra simile nella regione sopra-ioidea. Questa volta fu visibile nel punto centrale del mammelloncino una punticina scura che afferrata e tratta con giusta trazione permise di portare fuori uno stelo di fieno secco lungo circa 3 cm., munito all' estremità delle sue foglioline. Il corpo estraneo potè essere estratto integralmente.

Certamente ove si presentò la prima tumefazione vi fu un primo tentativo di perforazione della cute per parte del corpo estraneo. Io ve lo presento perchè possiate considerare come sia sorprendente il fatto che uno stelo così sottile e così poco resistente abbia potuto, penetrando verosimilmente dalla bocca, introdursi nella guancia e dopo aver fatto capo verso la regione masseterina, spostarsi sotto l' influenza dei movimenti muscolari nello spessore dei tessuti, superandone la resistenza senza rompersi, vincendo gli attriti derivanti dalle foglioline fino ad arrivare al punto dove avvenne poi la estrazione.

Il caso è veramente unico e si è per questo che al prof. *Corradi* sembrò interessante che fosse conosciuto ed io mi sono fatto un dovere, comunicandovelo, di ottemperare al desiderio dell' illustre Maestro.

Adunanza pubblica del dì 18 Gennaio 1906.

Presiede il Prof. MYA, *Presidente.*

Sono presenti i Soci: AZZURRINI, BADUEL, BUFALINI, BURCI, CACCIA, CHIARUGI, CORSINI, DADDI, FILIPPI, FOÀ, FRANCIONI, GIUNTOLI, LENZI, LEVI, LIVINI, LUISADA, MERCANTI, MYA, PICCHI, RADAELLI, ROSSI, STORI, TOTI.

Mya prof. G. — Assumendo la presidenza ringrazia per la nomina e prega i soci tutti a volerlo coadiuvare con la loro attività per mantenere alto il prestigio della nostra Società.

Radaeli. — *Dimostrazione della spirocheta pallida nei tessuti.*

L'O. presenta un preparato allestito col metodo di *Volpino.*

È una sezione di una papula vegetante nella quale si vedono numerosissime spirocheta.

Riservandosi di trattenersi più diffusamente sopra i suoi reperti quando le sue ricerche saranno compiute, l'O. si limita a far rilevare che nel suo preparato le spirocheta si trovano non soltanto nell'epidermide, ma anche nel derma in mezzo alle cellule dell' infiltrato. Intorno ad alcuni vasi sanguigni dilatati esse sono numerosissime.

In secondo luogo l'O. avverte che per ottenere la reazione ha dovuto lasciare le sue sezioni nel primo bagno di nitrato di argento per un tempo molto più lungo di quello indicato da *Volpino* (10-12 giorni).

I Segretarî degli Atti
PICCHI L. e LENZI L.

DOMENICO CESARE BARTOLINI, *Responsabile.*

[Istituto di Anatomia Patologica dell'Università di Pisa
diretto dal prof. Cesaris Demel].

DELLA DEGENERAZIONE CISTICA DEL POLMONE

(Con una tavola).

Dott. ALBERTO PEPERE, aiuto e libero docente.

Come dilatazioni bronchiali congenite ed acquisite sono state già spesso descritte nel polmone formazioni cistiche di ampiezza e numero variabile. Senza parlare di quei casi di bronchiettasie multiple e diffuse rappresentanti l'esito di broncopolmoniti croniche lobulari (*Delacour*), nè di quelle le cui cause sono state ricercate in fatti meccanici (*Nicaise*), in modificazioni respiratorie, nell'ateroma (*Turner*), nella sifilide (*Balzer* e *Grandhomme*, *Parrot*), ecc., capitano come reperto piuttosto raro e sempre accidentale quelle forme di bronchiettasie fetali, di bronchiettasie atelettasiche devolute probabilmente ad un arresto di sviluppo di limitate zone polmonari e più frequentemente dei lobi inferiori. La dilatazione bronchiale che segue all'atelettasia di determinate zone di polmone va considerata come arresto della formazione alveolare ed ha per esito ultimo l'atrofia della singola porzione polmonare colpita (*Heller*, *Franche*, ecc.): le cavità che ne risultano possono o non avere una comunicazione diretta coi bronchi più grossi; e mentre manca ogni infiltrazione infiammatoria e non esiste deposito di pigmento antracotico, esistono spesso invece proliferazioni a volte assai notevoli delle cartilagini bronchiali: le cellule che rivestono le pareti delle sinuose cavità sono il più delle volte sprovviste di ciglia. Nella bronchiettasia fetale gli alveoli conser-

vano la struttura fetale e gli epitelii del rivestimento bronchiale sono cilindrici e ciliati: anche in questa forma manca il pigmento polmonare e non esiste traccia di tessuto cicatriziale. La distinzione stabilita da *Grawitz* in bronchiettasia fetale totale e telangettasica, tiene rispettivamente alla degenerazione cistica di un intero bronco con tutte le sue diramazioni o a piccole ectasie cistiche dei piccoli dotti aerei.

Però così le bronchiettasie atelettasiche, come quelle fetali, si riferiscono a modificazioni che avvengono per lo più soltanto in una porzione assai limitata del polmone, o in casi più rari in un intero lobo, eccezionalmente in un solo polmone, e sono reperti che in massima parte sono stati riscontrati in feti o in bambini di tenerissima età. Al contrario la trasformazione cistica di entrambi i polmoni, compatibile ancora con la vita, rappresenta senza dubbio una lesione di gran lunga più rara se si tien conto dell' età dei soggetti e della completa alterazione della ghiandola respiratoria. Può accadere dunque nel polmone ciò che è dimostrato accadere più frequentemente in altri organi ghiandolari e più spesso nel rene, nell' ovaia, nel fegato, in cui gli stessi elementi che dovrebbero metter capo rispettivamente ad un tubulo, ad un follicolo, ad un canalino, sviando dal ciclo naturale prestabilito di sviluppo, si trasformano in cavità cistiche, modificando completamente tutta la struttura dell' organo.

Per quanto riguarda il polmone, a questo ordine di lesione non andrebbero ascritti pel momento che solo i due casi brevemente riferiti da *Dionisi*, che io trovo utile di ricordare, anche perchè meritano una notorietà maggiore di quella che può ad essi venire da una semplice relazione ad un Congresso. Essi non differiscono fra loro tranne che per l'età del soggetto a cui appartenevano; il primo riguarda un giovinetto di 19 anni, il secondo un individuo di media età. Di quest' ultimo non si hanno notizie cliniche. L' altro da tempo tossicoloso, dispnoico e con leggera cianosi morì per pleurite fibrinosa: alla sezione dei polmoni si notava sulla loro superficie di taglio la presenza di numerose cavità di grandezza variabile, d' aspetto alveolare, che procedendo dall' alto al basso si impiccolivano e diminuivano di numero, assomigliando in alcuni tratti al tessuto della ghiandola tiroide; il tessuto polmonare nelle

parti ove non si vedevano vescicole era notevolmente aumentato di consistenza come nell' induramento bruno. All' esame istologico si osservavano, accanto a tratti di parenchima polmonare sano o enfisematico, delle zolle nelle quali alla struttura polmonare si sostituivano tubuli di varie dimensioni, aggruppati come a costituire degli acini, rivestiti da epitelio cilindrico disposto in un solo strato: alcuni tubuli erano ripieni di essudato leucocitario, avendo essi partecipato al processo di broncopolmonite diffuso al resto del polmone; altri erano occupati da epitelio rigonfio e desquamato: lo stroma era abbondante e fra gli elementi di giovane connettivo di cui si costituiva, erano sparsi numerosi fasci di fibre muscolari lisce che s' intersecavano irregolarmente: il tessuto elastico delle pareti alveolari e delle pareti dei tubuli era disposto come normalmente.

Una maggiore vascolarizzazione dello stroma era il solo carattere per cui il secondo caso si differenziava da questo primo.

Con questi due casi di *Dionisi* ha molti punti di contatto il mio, il quale però oltre al fatto che in esso la lesione è assai più estesa comprendendo la totalità dell' organo (così che è difficile comprendere come abbia potuto essere per lungo tempo compatibile con la vita), e ad alcune particolarità speciali del suo aspetto macroscopico, permette ancora sulla scorta dell' esame istologico di risalire fino al meccanismo di formazione della lesione stessa, comunemente attribuita ad un arresto di sviluppo in un periodo più o meno avanzato nell' organo-genesi polmonare, o all' esito di un processo infiammatorio sorto nel periodo fetale, o ancora, come vorrebbero gli autori più recenti, ad un vero e proprio processo neoplastico.

Esistono senza dubbio casi adattabili all' una, all' altra o all' ultima di queste ipotesi; così appare probabile che alcune volte tutta l' alterazione polmonare possa essere rappresentata dal fatto che lo sviluppo del polmone si sia arrestato dopo aver permesso la formazione dei rami maggiori dell' albero bronchiale, lasciando gli alveoli in uno stadio d' immaturità; o che l' elemento infiammatorio sia entrato in causa con postumi stenosanti il lume bronchiale e conseguente dilatazione del bronco stesso per ritenzione del secreto; ovvero anche che il processo possa essere assai più complesso di quello che non risulti da una semplice anomalia di

formazione, così da non esitare a crederlo connesso talvolta ad una proliferazione neoplastica (adenoma bronchiale cistico fetale). In fondo però anche questa ultima ipotesi rientra per gran parte nella prima, in quella cioè dell' arresto di sviluppo e della malformazione congenita, che avrebbe permesso l'accrescimento anomalo di alcuni tessuti a detrimento dello sviluppo degli altri.

Ma di questa anomalia congenita non è stata mai data una sufficiente interpretazione, adatta a dimostrare le modificazioni che il polmone congenitamente alterato subisce con la sua funzione. Nella maggioranza dei casi si trovano raccolti difatti solo argomenti che militano in favore dell'origine congenita e particolari di confronto meglio adatti a dimostrare l'attendibilità di una tale ipotesi. E ciò si comprende fino ad un certo punto tenendo conto della qualità dei soggetti che fornivano l'osservazione, che per lo più erano feti giunti ad un grado più o meno avanzato di maturità: e non erano perciò intervenute modificazioni sensibili nella abnorme struttura polmonale, essendo affatto mancata l'areazione. D'altra parte in quei casi che riguardavano individui adulti, o che per lo meno avevano per un certo tempo respirato, non si avevano sempre dati clinici sicuri, nè forse l'esame istologico era adatto a dimostrarlo, per giudicare se le alterazioni della tessitura polmonare, pur sempre risalendo ad una causa congenita, s'erano poi prodotte o modificate solo tardivamente. In questo senso certamente vanno intesi alcuni di quei casi che gli autori considerano come veri tumori, ad esempio quello di *Linser*, in cui si poterono dimostrare con la perfetta analogia dell' epitelio dei tubuli glandulari con l' epitelio del polmone fetale, anche i caratteri dello stroma fortemente sviluppato simile a quello dei primissimi stadii di sviluppo dell' organo. È da ciò e da altre analogie del caso studiato con gli adenomi dei reni e gli adenomi del testicolo, che *Linser* è tratto ad assegnare al tumore un posto fra gli adenomi con carattere sarcomatoso. *Stoerk* dal suo caso personale, che verosimilmente deve riferirsi ad una malformazione nel campo di distribuzione del bronco medio, e da altri casi a cui accenna, è indotto a credere che la degenerazione cistica congenita del polmone, possa aversi o per proliferazione di porzioni circoscritte dell' albero bronchiale con persistenza dei caratteri fetali, senza che la distinzione

fra i diversi sistemi sia completamente distrutta, ovvero per bronchiettasie fetali provenienti da un processo infiammatorio con stenosi o obliterazione dei rami bronchiali nel feto e conseguente dilatazione cistica. Anche *Dionisi* pare che accetti indirettamente la teoria neoplastica e per le rassomiglianze che trova nel reperto istologico del suo caso con quello di *Stoerk*, e ancora per le grandi analogie delle alterazioni polmonari con quelle del rene cistico congenito, considerate come una forma speciale di cisti multilocular da neoformazione adenomatosa (*Nauwerk*, *Kahlden*, *Bormann*, *Borst*). *Couvelaire* e più tardi *Appel*, sopra una medesima osservazione, hanno ritenuto che le grandi cavità sono formate per la dilatazione di formazioni analoghe alle glandole e che si produca una proliferazione epiteliale dimostrabile con le abbondanti villosità che si trovavano nelle cavità cistiche del loro caso: in altri termini avverrebbe, pare, nel polmone, ciò che alcuni autori hanno dimostrato avvenire nel rene, quando all' obliterazione primitiva dei canalini che produce la ritenzione della secrezione, si aggiunge un processo attivo di proliferazione epiteliale che porta fino alla formazione delle cisti (*Albarran* e *Imbert*): può nel polmone forse mancare in alcuni casi l' obliterazione dei bronchi (e difatti la permeabilità dei bronchi persiste in molti casi), ma la proliferazione degli epitelii sarebbe assolutamente identica e vera, come lo dimostrerebbe anche la formazione di cisti in altri organi (mammella). In tal modo questi autori vedono in questo genere di bronchiettasie la combinazione di un' azione meccanica passiva, dovuta all' accumulo di liquido trasudato dai capillari, con un processo attivo di proliferazione epiteliale che definiscono in modo abbastanza incerto « non point neoplasique, à proprement parler, quoique s'en rapprochant fort, mais hypérplasique ».

Ecco il caso venuto alla mia osservazione.

Si tratta di una ragazza di 16 anni, attendente a casa, nata a termine molto sviluppata senza presentare apparentemente anormalità di sorta. Il gentilizio è affatto negativo. Nell' anamnesi remota si ritrova un' infezione tifica gravissima a 3 anni, di cui guarì dopo tre mesi, restando però malandata in salute ed una nuova infezione della stessa natura a 7 anni, egualmente assai grave, dopo della quale le

condizioni generali restarono molto depauperate. A 10 anni cominciò a presentare accessi convulsivi di natura epilettica, che si ripetono da allora ogni anno nella sola stagione invernale con attacchi più o meno frequenti.

L' inferma non è ancora mestruata. Da più che 3 anni presentava tosse insistente molesta sempre più frequente, che in seguito si accompagnò a marcata cianosi transitoria delle labbra, dei pomelli e delle dita, la quale si stabiliva specialmente durante gli accessi di tosse e durava per un pezzo dopo di essi. In queste condizioni entra nell' Ospedale il 21 novembre 1903. Oltre i fatti predetti si nota un marcato arresto delle facoltà intellettive e non facile emotività: decubito indifferente; temperatura normale; polso debole, frequente (90-100 p.) ma ritmico; respirazioni 24. Il torace è poco sviluppato tendente al tipo cilindrico; respirazione costo-addominale: dal lato anteriore qualche rantolo a medie e piccole bolle da ambo i lati e respiro aspro; posteriormente negativa l' ispezione e la palpazione; alla percussione ipofonesi da ambo i lati dalla spina della scapola fino alla base; negativa l' ascoltazione nelle fosse sopra e sottospinose: da queste alla base murmure appena apprezzabile, soffiante a sinistra e numerosi rantoli a medie e piccole bolle e subcrepitanti, più accentuati a sinistra. L' itto cardiaco è appena visibile nel V spazio: l'area cardiaca è ingrandita solo per riguardo al cuore destro, arrivando l' ottusità a 3 ctm. fuori della parasternale destra: all' ascoltazione sul focolaio della mitrale, quando l' azione del cuore non è tumultuosa, come lo è spesso, si nota un lieve ma distinto rumore di soffio aspro presistolico: negli altri focolai d' ascoltazione niente di notevole. Gli altri visceri appaiono sani. Le estremità degli arti sono fortemente cianotiche e le dita delle mani presentano la forma caratteristica di bacchette da tamburo. Non esistono edemi. Le urine danno un distinto opacamento albuminoso. Lo sputo ha carattere catarrale e l'esame pel bacillo di *Koch* resta negativo.

Dopo poco più che un mese di degenza, l' inferma presentò una riacutizzazione dei fatti broncopolmonari con febbre leggera (38.2) durata alcuni giorni. Il 16 gennaio mattina si aggrava repentinamente presentandosi in preda a forte agitazione e accusando vivo dolore alla regione precordiale fra la V e la VI costa, con polso frequentissimo (130 p.): la sera sembra che le condizioni migliorino, ma nella notte improvvisamente, con fenomeni di paralisi cardiaca, cessò di vivere.

Il cadavere ci fu inviato per la sezione con la *diagnosi clinica* di probabile stenosi mitralica; bronco-alveolite cronica non specifica in soggetto epilettico; albuminuria da stasi.

All' *autopsia* (n. 3376) si ebbe questo reperto. Rigidità cadaverica conservata. Meningi iperemiche: circonvoluzioni cerebrali un po' appiattite: lieve idrope dei ventricoli laterali e fini granulazioni dell' ependima: sostanza cerebrale iperemica. Il diaframma è in limiti normali: l' area cardiaca è molto ingrandita: polmoni affatto liberi da ogni aderenza patologica e molto distesi: poco liquido nelle cavità pleuriche: i gangli del mediastino sono ingrossati, tumidi e rosei: persistenza di residui del timo bene sviluppati, gelatinosi, succosi per edema infiammatorio: nel pericardio poco liquido citrino. Il *cuore* è voluminoso: l' apice è formato in egual parte dai due ventricoli: l' epicardio è liscio e splendente: coaguli cruorosi e sangue liquido nelle cavità cardiache: l' intima dell' aorta presenta delle macchie di degenerazione grassa e le sue valvole sono normali con qualche fenestratura sulla rima di chiusura: l' orificio atrio-ventricolare sinistro ammette due dita: il pizzo aortico della mitrale presenta qualche piccola chiazza d' induramento; del resto ambo i pizzi sono facilmente estensibili: il miocardio del v. s. è friabile e pallido, misura 11 mm.: il v. d. è dilatato e ipertrofico, il cono della polmonale misura 8 mm. di spessore e i muscoli papillari sono notevolmente sviluppati: l' orecchietta destra è dilatata e l' orificio atrio-ventricolare destro ammette quattro dita: perfettamente chiuso è il forame ovale. Il *polmone* di sinistra è aumentato di volume e di peso e mostra la sua superficie rivestita di dense membrane fibrinose molli svolgibili: la pleura è opacata e leggermente ispessita: tutto l' organo ha un colorito bluastro e la sua consistenza è fortemente aumentata: i grossi bronchi sono spalmati di muco-pus denso e la mucosa che li riveste è fortemente arrossata, d' aspetto vellutato: il loro calibro e la loro suddivisione fin dove si può seguirli sono normali: sulla superficie di taglio del polmone si notano disseminate una quantità enorme di piccole cavità in massima parte di forma rotondeggiante, le più grandi del diametro di 1-1 $^1/_2$ ctm., altre appena visibili ad occhio nudo, ma chiaramente appariscenti con una lente d' ingrandimento: queste cavità in parte si raggruppano e confluiscono, in parte restano isolate, ma il parenchima che li divide è sempre scarsissimo e fortemente congesto. Si notano inoltre sparsi in grande quantità dei noduli grigiastri miliari di varia grandezza, da un grano di miglio ad un piccolo cece, alcuni confluenti poco o punto rilevati e molli, a contorni policiclici che risaltano sul resto del parenchima circostante addensato di color rosso cupo come in stato di incipiente carneificazione, risultandone un aspetto variegato caratteristico della superficie di taglio. Eseguendo altri numerosi tagli

a tutto spessore dell'organo, l'aspetto suo non varia e non si scorgono zone, anche limitatissime di tessuto polmonare sano: la distribuzione delle piccole cavità cistiche è egualmente larga in ambedue i lobi, che sembrano trasformati in un tessuto spugnoso. I medî bronchi sono dilatati e fuoriesce da essi del muco pus. I ganglii linfatici peribronchiali sono ingrossati, consistenti, iperplastici, con sostanza grigio-rosea e lievi screziature antracotiche. Il *polmone* destro si presenta con lo stesso aspetto del sinistro, salvo che manca l' essudato fibrinoso della pleura: sulla sua superficie di taglio si ritrovano alcune cavità di diametro alquanto maggiore manifestamente zaffate da essudato. Si ha qui un maggior risalto delle formazioni nodulari grigiastre già notate, anche perchè protrudono sensibilmente ed hanno aspetto marcatamente granuloso. In alcune aree in cui il tessuto polmonare sembra relativamente risparmiato, ad un esame più attento si mostra una tessitura finamente alveolare: esistono cioè le stesse cavità, più piccole ma prive di essudato: una grossa ghiandola linfatica iperplastica trovasi al disotto della pleura viscerale del lobo medio. Anche in questo polmone pare non esistano zone di tessuto normalmente respirante, e come nell' altro si trova diffusa una scarsa quantità di pigmento antracotico.

La trachea e la laringe sono spalmate di muco denso e la loro mucosa è congesta e torbida: l' epiglottide presenta la sua mucosa tumida e vellutata per iperplasia dell' apparato linfatico. Tonsille leggermente tumefatte.

Niente di notevole specialmente nei visceri addominali. La milza è voluminosa e consistente con polpa abbondante, rosea, ma che non protrude. I reni sono duri e congesti, ma non presentano caratteri degenerativi. Il fegato è cianotico. Nell' intestino le placche del *Peyer* dell' ultimo tratto del tenue sono tumefatte e tutta la mucosa intestinale è edematosa e spalmata abbondantemente di muco. Lo stomaco è sano. Utero infantile con arrossamento diffuso dell' endometrio. Ovaie aplasiche. Vescica normale.

La diagnosi anatomica di cosiffatta alterazione polmonare, anche avendo in sussidio dettagliate notizie anamnestiche sull' inferma, non era facile completarla al tavolo anatomico. E difatti se anche la enorme diffusione delle cavità cistiche che sostituivano quasi tutto il parenchima polmonare così da renderlo tutto un tessuto spugnoso, poteva in un certo senso indirizzare il concetto diagnostico, esso veniva del tutto sviato dalla presenza dei noduli grigi

di cui il polmone appariva largamente disseminato giacchè questi, mentre non si potevano con sufficiente evidenza interpretare tutti come dati dall'accumulo di essudato nelle cavità cistiche, presentavano d'altra parte molte somiglianze con un processo di tubercolosi miliare subacuto.

Un rapido esame a fresco per dilacerazione mostrò fra numerosi elementi leucocitarii ed emazie delle grosse cellule rotondeggianti con nucleo vescicoloso e protoplasma chiaro, vitreo, ialino o finamente granuloso, ed altre cilindriche, altre con nucleo allungato. In preparati ottenuti per congelazione di frammenti tratti dalle zone nodulari ove più scarse apparivano le cavità, si ritrovarono alcuni alveoli zaffati di cellule desquamate e ingrossate, che presentavano le immagini descritte sotto il nome di pneumonite desquamativa, altri erano dilatati ed occupati da corpuscoli rossi, leucociti e qualche filamento di fibrina; mai sostanza necrotica: qualche cavità più grande capitata nella sezione si vedeva occupata dagli stessi elementi sanguigni e da un detrito amorfo: quest'ultime anche pel loro rivestimento in parte conservato furono giudicate piccole cavità bronchiali dilatate, e parve che da queste il processo morboso si iniziasse per progredire fino agli alveoli. In tal modo e solo dietro un esame così sommario, si sospettò che si trattasse di una bronchite e bronchiolite desquamativa e obliterante in forma nodulare, come di recente ne era stato descritto qualche caso (*Lange*, *Fraenkel*, *Galdi*), con esito in piccole bronchiettasie multiple, lasciando ad ulteriori e più complete indagini il compito di precisare meglio o di modificare questo primo tentativo d'interpretazione diagnostica. Con la lesione polmonare era in evidente relazione l'ipertrofia del cuore destro e col turbato circolo, anche per le non integre condizioni della valvola mitralica, la stasi cronica dei visceri addominali. La causa della morte doveva ricercarsi nel processo infiammatorio acuto della pleura sinistra con rapida propagazione al polmone.

I preparati batterioscopici ricavati dall'essudato pleurico e dalla polpa delle ghiandole linfatiche del mediastino mostrarono un gran numero di diplococchi: la stessa specie batterica si ottenne da culture dello stesso materiale in varii mezzi nutrizii. Un coniglio innestato con una piccola parte di ghiandola peribronchiale morì dopo

30 ore per setticemia diplococcica. Nessuna traccia di bacillo tubercolare nei preparati del succo polmonare e l'innesto di particelle dei noduli grigiastri del polmone in due cavie rimase negativo.

Ecco brevemente quanto risultò dall'*esame istologico* di un gran numero di pezzi tratti dalle diverse parti di entrambi i polmoni e preventivamente fissati, induriti e colorati con le svariate modalità richieste dal caso.

Da qualunque punto del polmone provengano, i preparati mostrano un tessuto interrotto da una serie grandissima di dilatazioni cistiche la cui forma ed ampiezza varia in limiti assai estesi. La massima parte di esse hanno forma rotondeggiante se isolate, o caratteristici contorni policiclici, se aggruppate (fig. 1); e ciò più che pel fatto che spesso diverse cavità confluiscono in una sola, per la ragione speciale ch'esse, come può constatarsi in numerosi punti di passaggio, sembra che risultino dalla progressiva dilatazione di cavità preesistenti e già prima comunicanti. Il rivestimento di queste cavità è formato da elementi epiteliali cilindrici in alcuni punti stratificato, ma in massima parte disposto in un sol piano, e presenta molteplici modificazioni non soltanto da una cisti all'altra, ma nel rivestimento di una stessa cisti e più specialmente di quelle che presentano numerose anfrattuosità. E queste modificazioni non riguardano soltanto l'altezza delle cellule, che dal tipo più alto passa per graduali o bruschi passaggi al tipo cubico e a quello appiattito o endoteliforme, ma ancora la presenza di ciglia che si osserva di frequente negli elementi che tappezzano una sezione delle vescicole. Però a questo riguardo è necessario osservare come la presenza degli elementi ciliati sia specialmente costante in alcune dilatazioni cistiche di non grande diametro, di forma piuttosto regolare, quasi sempre rotondeggiante e mancanti sempre di un contenuto endocistico: è in queste in special modo che l'intero rivestimento cellulare si presenta spesso con ciglia, mentre nelle vescicole più ampie, anfrattuose gli elementi ciliati, quando esistono, rappresentano solo una parte delle cellule di rivestimento.

Non tutte le cisti hanno una parete propria: ne posseggono sempre una continua, sottile e regolare quelle che restano isolate e che somigliano piuttosto a tubuli; quelle irregolari e risultanti

dalla confluenza di più vescicole o non l' hanno affatto o ne sono provviste soltanto per un tratto limitato. Là dove non esiste una vera parete gli epitelii parietali poggiano direttamente sullo stroma ed è qui più specialmente che s' incontrano quelle cellule basse endoteliformi già accennate, sopratutto quando la dilatazione cistica di questa sezione è ancora poco pronunziata (fig. 2). In quei tratti forniti di parete lo strato di rivestimento poggia su una membranella anista che qualche volta è fortemente ispessita, ed è qui caratteristica la presenza di elementi ciliati.

In altri termini le cavità cistiche risultano evidentemente di due ordini distinti: alcuni che pel loro aspetto e per la loro ampiezza hanno piuttosto i caratteri di veri tubuli, come apparisce chiaro quando capitano nella sezione tagliati in senso longitudinale, e di queste mi occuperò in seguito: altre che manifestamente risultano dalla dilatazione in forma vescicolare dei piccoli bronchi e degli infundibuli, a cui tien dietro il dispiegamento cistico degli alveoli che da questi dipendono. Il rivestimento epiteliale cilindrico delle cavità vescicocolari — bronchiali e bronchiolari — si continua gradualmente per la progressiva distensione degli alveoli che vengono a mano a mano a far parte della cavità cistica, con gli epitelii piatti alveolari: questi ultimi però come procede la dilatazione dell' alveolo e la sua, dirò, aggregazione alla cisti si modificano ancora; così che quando l' intero acino si è completamente dispiegato a formare tutta una cavità con l' infundibulo, col canale alveolare e fin col bronchiolo, gli epitelii che rivestono la vescicola che così ne risulta, sono indistintamente cilindrici su ogni punto della parete della vescicola stessa. Si comprende così come le cavità più grandi, dipendenti dalla dilatazione dei bronchi interlobulari, abbiano una parete propria e che ne siano sprovviste quelle che rappresentano la trasformazione cistica dei singoli acini polmonari, cosicchè le cellule che le rivestono sono in intimo contatto con lo stroma e con la sua ricchissima rete sanguigna che le circonda; e per lo stesso fatto restano spiegate le differenze che presentano in diversi punti le pareti di una stessa cavità vescicolare.

Questa in altri termini la genesi delle cavità cistiche più numerose, la quale può essere più agevolmente ancora seguita nei preparati con colorazione delle fibre elastiche, le quali marcano più

decisamente questa progressiva distensione cistica del parenchima polmonare (fig. 2).

Però oltre alla dilatazione dei bronchioli respiratorii o terminali con gli infundibuli e gli alveoli ad essi pertinenti, anche i bronchi intralobulari presentano aspetto vescicoloso e sono rivestiti da epitelio ciliato o cilindrico spesso in più strati. La dilatazione dei bronchi interlobulari è egualmente accentuata, ma non molto diffusa ed esistono anche in essi frequenti modificazioni del rivestimento epiteliale ciliato in cellule cubiche, cilindriche, piatte o di transizione, poggianti su una membrana basale vitrea fortemente ispessita.

Notevolissimo il fatto che manca in questi bronchi ed anche in quelli di calibro maggiore ogni traccia di cartilagine: solo intorno ad alcuni essa è parzialmente sostituita da placchette di connettivo più compatto o da un addensamento circoscritto di fibre elastiche (fig. 2, *c*) quasi a rafforzarne di tratto in tratto la parete. Anche la musculatura bronchiale presenta un anomalo ordinamento, in quantochè una parte dei fascetti muscolari s' irraggia disordinamente all' intorno anche a discreta distanza e va a mano a mano a perdersi gradualmente nel tessuto dello stroma.

Sono invece normalmente disposte e costituite le ghiandole nello spessore delle pareti di questi stessi bronchi. I vasi bronchiali sono enormente congesti.

Lo stroma che forma lo scarso tessuto interposto fra le vescicole è ricchissimo di cellule a carattere embrionale, in alcuni punti quasi d'aspetto sarcomatoso, percorso da un numero enorme di vasi sanguigni ectasici, turgidi di sangue e con focolai d'infiltrazione linfoide pericistica, numerosi sopratutto in sezioni provenienti dai lobi inferiori. Si trovano inoltre dispersi in esso dei fasci muscolari senza orientazione speciale ma che sembrano provenire dall'abnorme aumento e dalla irregolare disposizione della muscolatura dei bronchi e forse anche dei vasi sanguigni; qualche volta però essi sono evidentemente autonomi e contribuiscono a rafforzare in parte, in quantità e disposizione assai varia, le pareti di un certo numero di vescicole. Per alcuni tratti lo stroma pare percorso da qualche tubulo e da qualche cordone epiteliale, che darebbe ad un esame superficiale l'impressione di una formazione adenomatosa, ma si tratta

solo di cavità schiacciate, compresse dalla dilatazione di altre cavità vicine di maggior diametro. In altre zone lo stroma è ispessito, fibroso, più o meno denso, ma anche in esse esistono dilatazioni cistiche. Questa sclerosi parziale del tessuto polmonare è indubbiamente connessa con antiche atelettasie, come del resto è facile dimostrare con la persistenza di tratto in tratto della trama elastica, che traccia ancora la configurazione dello scomparso tessuto polmonare. Il pigmento antracotico non è molto abbondante, ma se ne trova in discreta quantità negli spazii linfatici peribronchiali e perivasali.

Notevoli ancora sono delle aree di tessuto polmonare fetale con bronchi ed alveoli rudimentali (fig. 1, *b*). Si tratta di una serie di piccoli canali con sottili pareti, il cui epitelio di rivestimento è regolarmente cilindrico, qualche volta ciliato e poggia su un' esile membrana vitrea basale; essi hanno forma per lo più rotondeggiante e sono ramificati e bilobati e restano come immersi in uno stroma che non diversifica da quello del resto del polmone che per una maggior ricchezza di cellule. Questi tubuli mentre non hanno niente di comune con le vescicole già descritte presentano al contrario una grande identità con quegli altri tubuli, a cui ho già accennato, che si trovano dispersi qua e là nel resto dello stroma e che vanno come essi interpretati come bronchi ed alveoli primitivi (fig. 1, *c*). Il lume di questi tubuli è sempre vuoto tranne che quando per una duplicità dello strato di rivestimento esso venga completamente occupato da cellule della parete. Queste zone di tessuto polmonare fetale non sono mai molto estese, ma se ne trovano di frequente: a volte sono nettamente circoscritte dal resto del tessuto polmonare per uno strato di connettivo più lasso in cui appaiono come incapsulate; altre volte invece si continuano gradatamente all' intorno senza limiti ben definiti col tessuto in cui esistono le cisti: più spesso però i tubuli restano frammisti con le vescicole cistiche, ma dal loro volume, dai caratteri delle loro pareti e dalla mancanza di un qualunque contenuto restano sempre ben distinti da queste. In un modo o nell' altro però non esistono mai forme francamente vescicolari di questi lobuli e l' ampiezza del loro lume si mantiene presso a poco costante per tutti. Sono solo alcune cavità bronchiali, facilmente riconoscibili alla disposi-

zione ondulata del loro rivestimento cellulare, che presentandosi in una fase più avanzata di sviluppo raggiungono un diametro alquanto superiore (fig. 1, *b*). Anche quando per l' aggregazione di parecchi tubuli si formano degli isolotti di discreta estensione, non vi si trovano mai granuli di antracosi.

La trama elastica è addensata e spezzettata a grossi tronchi per l' adattamento del tessuto polmonare così variamente modificato; ma in nessun punto esistono fasi neoformative evidenti di fibre.

Il contenuto delle cavità cistiche oltre che dei prodotti di desquamazione degli epitelii che ne rivestono le pareti è rappresentato frequentemente da sostanza colloide e da mucina con caratteristiche reazioni, più spesso però da essudato catarrale, da corpuscoli rossi e in qualcuno anche da scarsi filamenti di fibrina. I reattivi osmici e il Sudan III non hanno dimostrato gravi processi degenerativi fra gli elementi cellulari delle vescicole. Nei tubuli bronchiali primitivi non si trovano mai tracce del processo infiammatorio che ha invaso la cavità delle vescicole.

Le piccolissime e scarsissime aree di polmone immuni dalla degenerazione cistica sono in parte enfisematiche, in parte ateletta-siche. In più esistono ancora fra le vescicole piccoli focolai di polmonite a carattere desquamativo ed emorragico. Anzi è da notare che con l' esame istologico si mette in evidenza questo fatto, che le piccole formazioni nodulari che presentava la superficie di taglio del polmone allo stato fresco, non corrispondono soltanto all'accumulo di essudato denso nelle vescicole, ma che molti dei più piccoli di quei granuli grigi, sono senza dubbio in corrispondenza di questi minutissimi focolai di polmonite desquamativa. Qui non soltanto gli alveoli ma ancora i bronchioli terminali si trovano sovraccarichi e completamente occlusi di cellule epiteliali desquamate, in gran parte con caratteri degenerativi evidenti: a questi elementi della località stessa si trovano spesso aggiunti dei leucociti mono e polinucleati e qualche corpuscolo rosso: alcune volte si trova anche qualche cellula gigante a parecchi nuclei che pare risulti dalla fusione di più cellule degenerate: le pareti alveolari di questi focolai sono evidentemente ispessite e infiltrate e così anche quelle dei bronchioli e dei bronchi interlobulari. Mai in questi alveoli si di-

mostrano filamenti fibrinosi, ma così negli alveoli che nei bronchioli si manifestano di tratto in tratto dei tentativi di proliferazione connettivale dalle pareti desquamate (tentativi che non sono soltanto limitati a questi distretti, ma che si osservano anche in alcuni tratti delle pareti denudate di alcune vescicole) come espressione di una proliferazione endoalveolare o endobronchiolare, ma che in fondo però non vanno mai oltre la formazione di grossi gettoni di connettivo giovane molto vascolarizzato.

La pleura ricoperta di fibrina è uniformemente ispessita e rafforzata da fibre muscolari che assumono un discreto spessore e s' irradiano irregolarmente con sottili fascetti addentrandosi nel parenchima polmonare.

Questo il quadro anatomico sommario. Vi sono evidentemente aspetti speciali, parziali, così dal lato macroscopico che da quello istologico, riferibili con maggiore o minore approssimazione ad osservazioni già note; ma l' insieme del caso trova pochissimi riscontri.

In sostanza esistono in questi polmoni due ordini di lesioni; l' una in relazione con un' infezione acuta intercorrente, diplococcica, e che fu causa di morte, l' altra di data certamente assai più antica che ha trasformato tutto il parenchima polmonare in un tessuto spugnoso risultante dall' aggregazione fitta di cavità cistiche.

È inutile insistere sull' assoluta mancanza di dati comparativi sufficienti a stabilire una qualche somiglianza fra questo e quei casi di bronchiettasie multiple e diffuse che intervengono come esito di varie malattie polmonari o originate da cause infiammatorie sviluppatesi nel periodo fetale: bastano ad escludere una tale ipotesi da un lato il non aver trovato traccia di pregresse alterazioni infiammatorie e dall' altro il fatto stesso della estesa ed eguale distribuzione delle vescicole in tutto intero il polmone; il che poco si adatta anche per sè solo al concetto di una causa acquisita, capace di indurre nel parenchima polmonare una così omogeneamente diffusa alterazione.

La natura neoplastica (cistoadenoma bronchiale) può con non minore sicurezza essere esclusa, quantunque essa in questi ultimi tempi raccolga l' adesione di diversi autori in riguardo ad osser-

vazioni che in alcuni punti pare abbiano grande affinità con questa. Ma i casi di *Linser,* di *Störk*, di *Couvelaire* e di *Appel* hanno una fisonomia clinica molto diversa, giacchè riguardano, il primo, un giovinetto di 13 anni colto d' un tratto da disturbi nella funzione polmonare e morto dopo poco più che due mesi dal primo insorgere di essi; gli altri un feto estratto con embriotomia e un bambino di solo 6 giorni, colto alcune ore prima di morire da respirazioni corte e frequenti e da cianosi che ben presto divenne permanente. Di più in questi casi indistintamente, e ciò è molto importante, si rilevavano già al reperto macroscopico le parti di polmone colpite dal processo cistico, come formazioni neoplastiche individualizzate dal resto del tessuto polmonare. Questo non accadeva nel caso mio, in cui la forma normale dei polmoni era completamente conservata, nè si riscontrava nei due casi di *Dionisi:* e pur rilevando le analogie delle alterazioni polmonari con quelle descritte da *Linser* e da *Störk,* francamente neoplastiche, *Dionisi* stesso nota la differenza notevole nella forma anatomica grossolana e nello sviluppo dei suoi casi, pei quali gli pare più acconcio, ed è certamente più giusto, denominarne l' alterazione come degenerazione policistica; e crede che probabilmente l' origine ne debba essere congenita.

Certamente dall' esame istologico risultano qua e là dei reperti parziali che sembrano simili e comuni a tutti questi casi; ma in questo mio, come s' è visto, va escluso ogni accenno ad un qualsiasi movimento proliferativo degli epitelii e degli altri elementi componenti, che possa fare anche lontanamente pensare ad un probabile carattere neoplastico della lesione. Non soltanto mancano i tubuli e i cordoni cellulari serpeggianti e infiltrantisi nel tessuto dello stroma, tubuli e cordoni che a mano a mano col loro graduale sviluppo mettono capo a sempre nuove cavità vescicolari *(Linser, Störk)*, ma mancano ancora quelle produzioni villose e papillari per accrescimento degli epitelii delle cavità cistiche, su cui tanto insiste *Appel* per sostenere la natura neoplastica del suo caso.

In più è forse anche la storia clinica dell' inferma contraria all' ipotesi di un neoplasma del polmone, quando essa si metta in relazione con le notizie che risultano sugli individui che sono oggetto delle osservazioni di *Störk,* di *Couvelaire* e di *Appel*, per

dire soltanto delle osservazioni più recenti e più complete [1]: in essi le alterazioni polmonari rendevano incompatibile la vita e nel caso di *Linser*, il solo che si riferisce ad un individuo che abbia per un certo tempo vissuto bene, i disturbi da parte dell' apparecchio respiratorio condussero in breve tempo a morte l' infermo. Al contrario così nel caso mio, come in quelli di *Dionisi*, i fenomeni clinici polmonari erano sorti già da troppo lungo tempo per poter essere riferiti ad un processo neoplastico, che da altri casi dobbiamo ritenere che si evolva in un periodo di tempo assai breve: e di più tutto fa supporre che non ostante le gravi alterazioni rivelate all' autopsia, questi individui avrebbero ancora vissuto, se uno stesso processo acuto intercorrente non fosse venuto a troncarne rapidamente l' esistenza.

Parlano invece chiaramente per l' origine congenita della lesione da un lato l' aspetto dello stroma e la completa mancanza delle cartilagini bronchiali, dall' altro la presenza di tessuto polmonale fetale, che sembra completamente separato dal sistema delle vescicole cistiche. E per quanto di parecchi casi di bronchiettasie fetali manchino notizie sufficienti a determinare la vera natura di certi particolari con maggiore approssimazione di quanto non risulti talvolta da semplici indizii *(Grawitz)*, queste lesioni fondamentali risultano comuni a molte osservazioni. Anzi la comunicazione o non delle piccole cisti coi bronchi più grossi, la morfologia degli epitelii di rivestimento di queste cavità, la presenza o l' assenza di tessuto cartilagineo e di tessuto elastico, i caratteri dello stroma e specialmente la mancanza di tessuto sclerotico, la deficienza o l' assenza completa della pigmentazione antracotica, hanno contribuito ciascuna per suo conto, o tutte prese insieme, a fornire criteri favorevoli o contrarii all' ipotesi che una tale alterazione debba considerarsi di natura congenita; non soltanto, ma ancora a definire, sia pure in modo approssimativo, a quale epoca della vita fetale poteva presso a poco risalire il disturbo nel regolare processo di sviluppo del polmone.

---

[1] Nei lavori di *Grawitz*, di *Störk*, di *Appel* sono ricordati molti dei casi precedenti che offrono notizie cliniche sommarie e un esame anatomico soltanto parziale o incompleto.

Questa indicazione non potrà mai però esser fatta con precisione essendovi casi, come il mio, in cui è evidente che l'arresto di sviluppo non ha colpito simultaneamente tutti i varî elementi componenti il polmone: il che dimostra che se da un lato non è esatto restringere il quadro anatomico della degenerazione cistica del polmone in termini assoluti rispetto al periodo in cui è avvenuta l'alterazione, dall'altra parte l'origine del processo, se pure deve ritenersi come congenita, può, anche sotto questa natura, non rappresentare da sè sola la vera essenza dell'alterazione. Prima *Kimla* in modo sommario e più recentemente e particolareggiatamente *Appel* in una sintesi sulle dilatazioni bronchiali congenite, in gran parte improntata da *Grawitz*, avrebbero stabilito i periodi precisi della vita intrauterina a cui può riportarsi l'arresto di sviluppo, caso per caso, a seconda delle particolarità anatomiche presentate. Apparirebbe così *(Appel)* che se il disturbo nello sviluppo dei diversi elementi del polmone si produce prima del terzo mese della vita fetale, esso si manifesta allora con la persistenza degli alveoli primordiali, e la agenesia di tutti i tessuti componenti, quello cartilagineo, quello fibroso, ghiandolare, muscolare e dei capillari perialveolari: donde deriverebbero l'anaerazione, la mancanza del pigmento, la dilatazione permeabile dei bronchi con la stasi circolatoria e l'edema, processi che presi insieme e come seguito dell'evoluzione morbosa porterebbero fino all'iperplasia epiteliale villosa e alla sua forma ultima, anche secondo il concetto di *Weichselbaum*, l'adeno-sarcoma; l'arresto di sviluppo dopo il terzo o quarto mese, implicherebbe al contrario con l'iperplasia degli epiteli, l'iperplasia ancora del tessuto connettivo, di quello cartilagineo, ghiandolare ed adiposo con dilatazione impermeabile dei bronchi per stenosi e in ultimo la forma di condro-adeno-lipoma.

Ora senza entrare nella critica di queste conclusioni, che non sembrano neppure molto giustificate quando si voglia tener conto delle varie particolarità che distinguono un caso dall'altro, rileverò soltanto come il mio caso non possa, a diritta regola, entrare a far parte nè del primo, nè del secondo di questi gruppi e che perciò implicitamente una distinzione netta fra l'uno e l'altro non può essere accettata, perchè non rispondente alla verità dei fatti.

La presenza di epitelii ciliati nel rivestimento delle vescicole

polmonali dimostrerebbe che l'arresto di sviluppo nel mio caso deve essersi prodotto ben oltre il terzo mese della vita intrauterina, giacchè è solo alla fine del quarto mese che cominciano ad apparire le cellule vibratili (*Kölliker*, *Renaut*): e ciò è tanto vero che dalle ricerche di *Prenant* e da quelle di *Stieda* risulta che fino a tutto il terzo mese di sviluppo dell'embrione umano, non esistono differenze essenziali fra i bronchi e le loro vescicole terminali, salvo che in quelli lo strato cellulare di rivestimento è unico, mentre in queste è doppio: ed è stato dimostrato inoltre che la modificazione delle cellule di rivestimento in elementi ciliati, procede dall'alto delle vie aeree verso le parti più profonde e che le porzioni terminali dell'albero respiratorio se ne provvedono in ultimo e perciò solo più tardi (*Renaut*). Di più la presenza di tessuto ghiandolare che si ritrova nelle pareti dei bronchi (fig. 2, *c*) sta a dimostrare uno dei prodotti più tardivi nella costituzione del polmone fetale; e lo stesso può dirsi pel tessuto elastico (così regolarmente distribuito non ostante la profonda alterazione del parenchima respiratorio), giacchè per le recenti ricerche di *Teuffel* è noto che mentre appena nel feto di quattro mesi esso comincia a comparire intorno ai vasi, è poi solo al settimo mese che se ne provvedono successivamente i bronchi, la pleura, gli alveoli, il tessuto interalveolare, la cartilagine, e che il completo suo sviluppo è raggiunto verso il decimo mese di età. Al contrario la completa assenza del tessuto cartilagineo riporterebbe assai indietro il periodo in cui presumibilmente dovrebbe essersi arrestato il normale sviluppo del polmone: e ciò giacchè in embrioni umani di 10-11 centimetri (3° mese) gli anelli cartilaginei sono già formati. All'assenza della cartilagine è contrapposto invece un abnorme accrescimento della musculatura bronchiale, che nello sviluppo normale (muscoli di *Reissessen*) procede di pari passo con essa.

È da osservare in fine che i casi noti di bronchiettasie fetali e che s'accostano cioè alle lesioni fondamentali ritrovate in questi polmoni, hanno indistintamente per soggetto feti (*Meyer*, *Virchow*, *Grawitz*, *Hondo*, ecc.) e bambini neonati (*Couvelaire* e *Appel*) o di pochi mesi (*Kessler*, *Lesser*, *Barlow*, *Arnheim*, *Früwald*, ecc.) con disturbi gravi nella funzione respiratoria fin dalla nascita, pur essendo, nella maggior parte dei casi, limitata la degenerazione ci-

stica a piccole aree circoscritte o al più ad un solo lobo polmonare. Pochissimi soltanto (*Fraenkel*, *Robenick*) riguardano individui adulti (25 anni, 38 anni) da tempo asmatici, dispnoici, con tosse violenta e cianosi, quantunque poi presentassero alla sezione un sol lobo polmonare profondamente leso: e nel secondo mentre si presentavano epitelii ciliati stratificati nelle cavità vescicolari e proliferate le cartilagini bronchiali, mancavano affatto le fibre elastiche. In entrambi i casi le porzioni di polmone colpite mancavano di pigmento antracotico; ed è questo un carattere sul quale si insiste (*Grawitz*, *Appel*) e che creduto in rapporto con una malformazione dei linfatici della località, avvalorerebbe l'origine congenita dell'alterazione. Nel mio caso l'antracosi anche non molto pronunziata, era tuttavia egualmente, sebbene modicamente, diffusa in tutto il polmone.

Con ciò pur non adattandosi questo caso, come appare chiaro, nei limiti in cui si vorrebbero compresi tutti gli altri descritti, non può esser messa in dubbio la sua origine congenita, tutti i caratteri istologici di questa alterazione parlando in tal senso. Però non restando alla semplice enunciazione d'un fatto ed entrando più addentro nel carattere intimo della lesione, io ammetterei volentieri come congenita, insieme all'agenesia di alcune porzioni polmonari, una minor resistenza di tutto il tessuto, che abbia determinato lentamente in seguito, nella vita estrauterina, lo sfiancamento e la dilatazione cistica progressiva degli ultimi rami dell'albero respiratorio; della quale deficienza organica ci sarebbero indici sopratutto i caratteri dello stroma e la completa acondria bronchiale. E su ciò credo utile insistere in quanto che trovo che in questo stia uno dei punti più interessanti della presente osservazione, che potrà dare forse una più giusta e completa interpretazione a casi consimili. *In altri termini io sostengo, per questo caso, che tutta la lesione polmonare, che il polmone cistico cioè, non rappresenti un processo neoplastico rientrante nel gruppo delle neoformazioni adenomatose (adenoma bronchiale cistico-fetale), nè sia la manifestazione assoluta di una malformazione congenita, sebbene la conseguenza di un congenito difetto di resistenza di tutto il tessuto polmonare, e sopratutto dello stroma: il quale composto di elementi che non hanno raggiunto il loro*

sviluppo adulto completo, permette che, accanto a zone persistenti di vera agenesia polmonale, si formino più tardi e si accrescano con la funzione respiratoria le vescicole per la graduale progressiva distensione dei bronchioli, degli infundibuli e degli alveoli, riducendo di mano in mano l'acino in una cisti e il lobulo in una serie di vescicole comunicanti. E che l'interpretazione sia giusta è dimostrato anche dal fatto che mentre gli isolotti di tessuto polmonare fetale, e i bronchi fetali isolati e dispersi qua e là nello stroma, non partecipano mai al processo infiammatorio acuto svoltosi come fenomeno finale nel polmone, e perciò funzionalmente separate dal resto del parenchima, le vescicole, le quali risultano invece dalla distenzione degli alveoli, degli acini, dei lobuli, sono sempre occupati da essudato, a dimostrazione palese della loro compartecipazione completa e diretta con l'albero bronchiale funzionante.

In tal senso modificata dunque accetterei anche pel polmone la teoria di *Baud* e *Lemoine*, i quali trattando la questione generale della malattia cistica essenziale degli organi ghiandolari, ammettono, in genere, come fatto fondamentale, che una predisposizione morbosa speciale della parete dei tubi ghiandolari, può apportare la dilatazione cistica di porzioni di parenchima, anche con la pressione normale stessa delle secrezioni.

Che questa insufficienza, dirò funzionale, del tessuto polmonare debba esser congenita è nel mio caso, ripeto, verosimile tenendo conto dei caratteri già rilevati. Non può però escludersi, pur in linea di una semplice ipotesi, che forse anche le gravi infezioni subite dall'inferma ancora in tenera età, abbiano favorito, e perciò aggravate, le condizioni di debole resistenza sortite congenitamente dai suoi polmoni.

Non mi pare azzardato sostenere una simile ipotesi anche pei casi di *Dionisi* che clinicamente ed anatomicamente hanno grandi analogie con questo presente. Mancherebbero, è vero, perchè l'O. non ne fa parola, le zone di agenesia polmonare come indice inconfutabile di una malformazione nello sviluppo dell'organo; ma le cavità cistiche erano direttamente comunicanti col resto del sistema bronchiale ed occupavano, ciò è evidente, il posto degli alveoli, scomparsi probabilmente con lo stesso processo distensivo e progressivo

seguìto nel mio caso e non più dimostrabile e così chiaro forse perchè in fase più avanzata.

In fondo, e in un certo senso, *potrebbe dirsi che nella degenerazione cistica del polmone si tratti proprio di una forma speciale di enfisema cronico, che trasformi per una congenita debolezza del tessuto polmonare le ultime porzioni dell' albero respiratorio in vescicole cistiche.* E una tale interpretazione fu anche concordemente adottata, dopo lunga discussione a cui presero parte *Marchand, Kretz, Zahn, Schmorl, Schmidt, Virchow, Ziegler,* per un caso di trasformazione cistica di entrambi i polmoni sclerosati di un individuo di 40 anni morto in seguito a gravi e antichi disturbi respiratorii, presentato da *Rindfleisch* al 69° Congresso dei Naturalisti e Medici tedeschi. In questo caso però, che l' O. denomina come « cirrosi polmonare cistica » — e che dapprima aveva interpretato come il prodotto del contrasto fra la dilatazione degli alveoli e la contrazione elastica del tessuto connettivo neoformato — la debolezza del tessuto polmonare che aveva permesso la dilatazione di un numero straordinario di piccole e grosse cavità cistiche tutte rivestite di epitelio in unico o doppio strato, sarebbe stata indotta da ripetute infiammazioni produttive che avevano residuato larghi nastri di tessuto connettivo che avvolgevano le cisti, mentre i bronchioli che immettevano direttamente in esse erano da queste nettamente separati e non dilatati.

Con ciò voglio osservare che alla produzione del polmone diffusamente cistico deve essere sempre legata una deficienza nella resistenza del tessuto polmonare, deficienza che come può essere il più delle volte congenita, può altre volte forse seguire agli esiti di cause acquisite (infiammatorie o altre): varia nei due casi il significato morfologico della lesione, ma agli effetti sul parenchima polmare essi sono equivalenti.

Un' ultima considerazione va fatta sulla forma macroscopica che presentavano questi polmoni alla sezione: e cioè su quello aspetto nodulare disseminato della superficie di taglio, che aveva sviato la giusta diagnosi anatomica. Riesce facile ora comprendere, dal complesso dell' esame, come l' essudato raccolto nelle cavità cistiche risultanti dalla distensione degli acini e dei lobuli polmonari, abbia specialmente impartito a tutto l' organo quella particolare

apparenza che complicava l'aspetto della lesione. Ma certo non era tutta qui la ragione di un simile reperto, come del resto era già apparso alla sezione; e dall'analogia di alcune particolarità istologiche riscontrate in questi polmoni, con quelle di alcuni altri pochi casi descritti come bronchite e bronchiolite obliterante e come pneumonia desquamativa obliterante (*Lange*, *Fraenkel*, *Galdi*), si ritrovano più agevolmente le cause che hanno concorso alla formazione e alla disseminazione dei noduli grigiastri in tutto il polmone. Voglio riferirmi a quelle aree poche estese, ma molteplici, di parenchima polmonare, che pur non essendo immuni dalla degenerazione cistica prevalente in tutto l'organo, presentavano ancora cavità alveolari di ampiezza e conformazione normale, ma completamente zaffate da epitelii proliferati, desquamati, tumefatti, in parte in degenerazione ialina e idropica, da leucociti mono e polinucleati e da pochi corpuscoli rossi. Benchè oggi l'ipotesi di *Buhl* di una pneumonia desquamativa come affezione indipendente e in relazione con la polmonite caseosa non possa ancora sostenersi, accompagnandosi essa in modo più o meno accentuato a svariate lesioni del polmone, è certo che esistono casi in cui la degenerazione degli epitelii alveolari rappresentano una parte principale dell'alterazione polmonare: e in questi casi ogni volta alla sezione per lo speciale aspetto che i polmoni presentavano allo stato fresco, non fu possibile escludere in modo assoluto che non potesse trattarsi di una tubercolosi miliare. E le somiglianze di questo mio parziale reperto con i casi di pneumonite desquamativa, va anche più oltre se si tien conto della presenza di qualche rara cellula gigante fra gli epitelii proliferati e desquamati (cellule giganti che *Aufrecht* ritiene caratteristiche della polmonite desquamativa e che *Galdi* ingiustamente restringe al solo processo tubercolare) e dei tentativi di una proliferazione endo-alveolare che rappresenterebbe l'esito di una simile alterazione così negli alveoli che nei bronchioli.

Era dunque a questa concomitanza di focolai di polmonite desquamativa e insieme all'accumulo di essudato catarrale nelle ampie cavità cistiche, che era devoluto l'aspetto nodulare miliare dei polmoni che li differenzia dai casi consimili.

Resta un'incognita come potessero compiersi i processi di os-

sidazione in questi polmoni così profondamente ed estesamente lesi: e ciò anche pensando che i polmoni in genere dispongano di una respirazione di lusso e che l' organismo può adattarsi alla soppressione graduale di parti respiratorie assai estese. Si deve ammettere che anche le dilatazioni cistiche, almeno fino a quando non sia avvenuta la trasformazione degli epitelii alveolari, respiratorii, in epitelii cilindrici di rivestimento, concorressero forse in parte agli scambii gassosi: e i rapporti intimi delle delicate pareti vescicolari coi vasi sanguigni possono anche giustificare questa ipotesi. S' intende come l' equilibrio respiratorio, appena sufficiente, si debba essere mantenuto alla meglio, fino a quando non sia stato bruscamente turbato da una causa intercorrente nello stesso polmone, che coi prodotti di essudazione ha finito con l' abolire le già limitatissime aree respiratorie ancora in funzione.

Bibliografia.

Albarran et Imbert, Traité des tumeurs du rein. Paris, 1903.

Appel, Contr. à l'étude de la dilatation bronchique congénitale, (Thèse de Paris, 1904).

Aufrecht, Lungenentzündungen. (Nothnagel's Spec. Path. und Therap. Bd. XIV, 1899).

Balzer et Grandhomme, Revue mensuelle des maladies de l'enfance, 1886.

Baud et Lemoine, Arch. gén. de Méd., II, 1890.

Barlow, The Britisch medical Journal, 1880.

Borrmann, Bibl. Med. H. 13.

Borst, Festschr. d. phys. med. Ges. Wurzbg., 1899 e Die Lehre von den Geschwülsten. Wiesbaden, 1902.

Buhl, Lungenentzündung, Tuberculose und Schwindsucht. Munchen, 1873.

Couvelaire, Annales de gynécologie, d'obstétrique et de pediatrie, 1903.

Delacour, Bronchiectasie chez les enfants. (Thèse de Paris, 1894).

Dionisi, Rendiconto della II riunione della Soc. ital. di Patologia. (Lo Sperimentale LVII, 1903).

Fraenkel, Deutsches Archiv f. Klin. Medicin, Bd. LXX.

Fraentzel, Charité-Annalen, 1878.

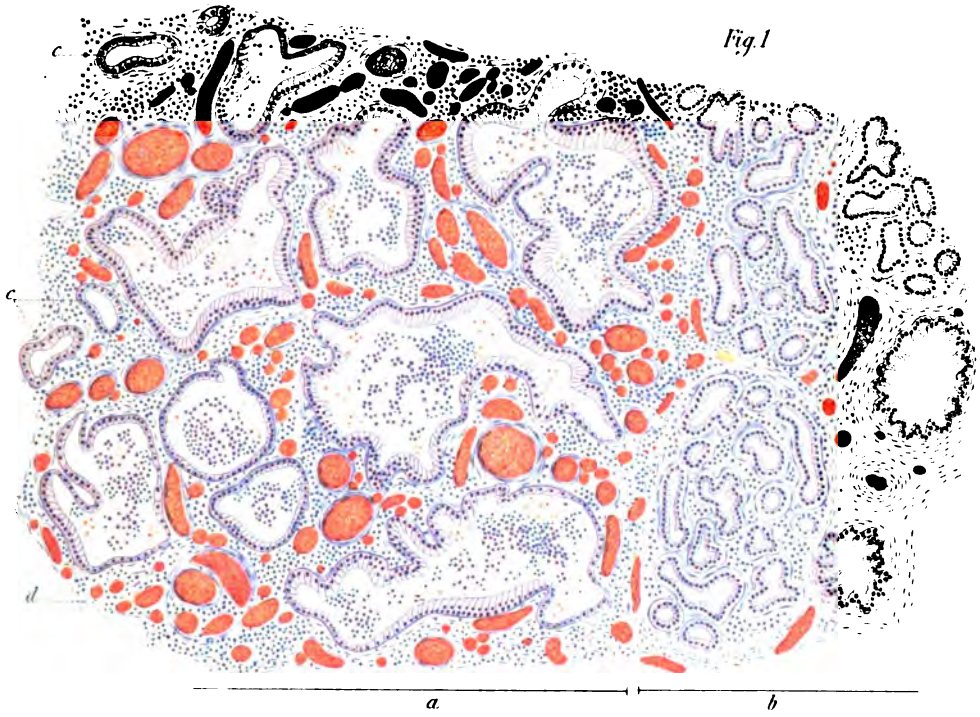
FRANCKE, Deutsches Archiv f. Klin. Medicin, Bd. LII.
FRUWALD, Jahrbuch. f. Kinderheilkunde.
GALDI, Deutsches Arch. f. Klin. Medicin, Bd. LXXV.
GRAWITZ, Wirchow's Archiv, Bd. 82. 1880.
HONDO, Centralbl. f. Allg. Path. u. path. Anat., XV, 1904.
KAHLDEN, Ziegler's Beiträge, XV, 1894.
KIMLA, Bulletin internat. de l'Acad. des sciences de Bohème, 1899.
KÖLLIKER, Embryologie de l'homme. Paris, 1882.
LANGE, Deutsches Archiv f. Klin. Medicin, LXX.
LINSER, Virchow's Archiv, CLVII.
NAUWERK und HUFSCHMID, Ziegler's Beitrage; XII.
NICAISE, Revue de médic., 1893.
PARROT, cit. in APPEL.
PRENANT, Éléments d'embryologie de l'homme et des vertébrés. Paris, 1896.
RENAUT, Traité d'histologie pratique. Paris, 1897.
RINDFLEISCH, Bericht u. die Verhandlungen der path.-anat. Section der 69 Versammlung deut. Nat. u. Aerzte zu Braunschweig, 1897. (Cent. f. allg. Path., VIII, 1897).
STIEDA, Zeitschr. f. wiss. Zool., Bd. XXX.
STÖRK, Wiener Klin. Wochenschrift, 1897.
TEUFFEL, Arch. f. Anat. u. Phys. Anat. Abth., H. 5 u. 6, 1902.
TURNER, La dilatation des bronches et l'arterosclerose. (Thèse de Paris, 1895).
WEICHSELBAUM, Arch. f. path. Anat., 1889.
VIRCHOW, Gesammelte Abhandlungen. S. 982.

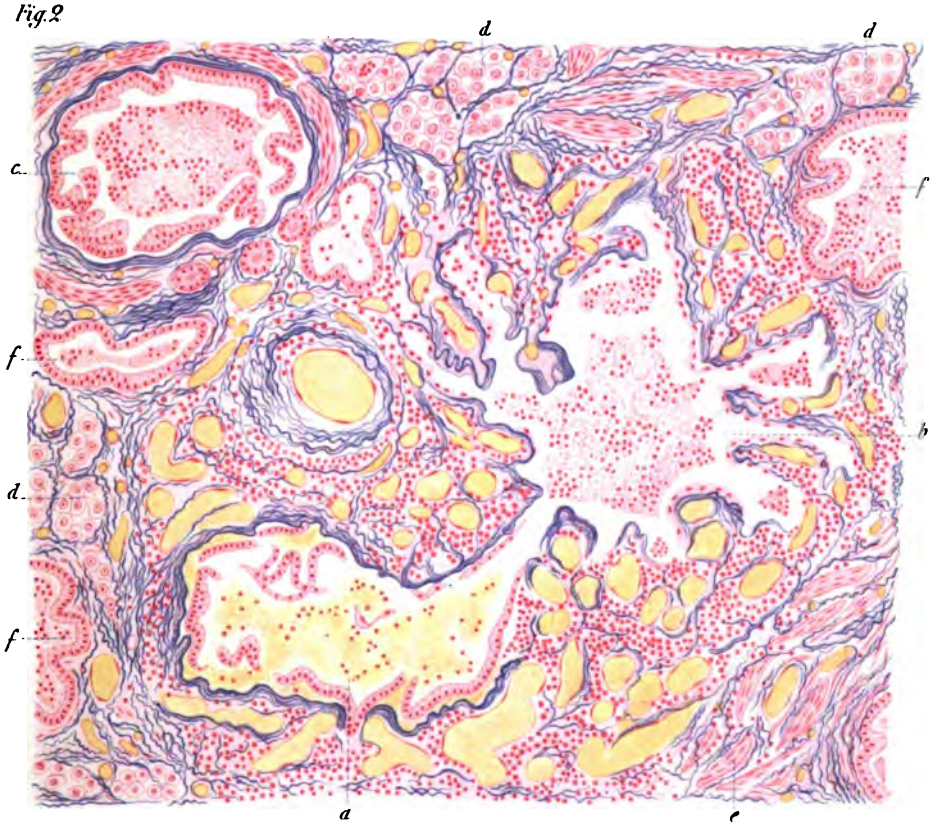
Spiegazione delle figure.

(Tavola IV).

FIGURA 1. — Sezione di polmone osservata a debole ingrandimento. (Zeiss, obb. A, oc. 3). *a*) formazioni cistiche con essudazione catarrale: *b*) isolotti di polmone fetale con bronchi e alveoli rudimentali: due bronchi appaiono in uno stadio più avanzato di sviluppo; *c*) tubuli bronchiali rudimentali dispersi fra le vescicole cistiche; *d*) stroma con caratteri embrionali e ricco di vasi.

FIGURA 2. — Genesi delle cavità cistiche. Colorazione con carminio litico e con miscela di Weigert per le fibre elastiche. (Zeiss, obb. C, oc. 2). *a*) bronco intralobulare dilatato; *b*) cavità cistica risultante dalla dilatazione progressiva del bronchiolo terminale (acinoso), dei condotti alveolari, degli infundibuli e degli alveoli; *c*) bronco interlobulare in cui le cartilagini sono sostituite da addensamenti delle fibre elastiche; *d*) piccoli gruppi di alveoli con desquamazione degli epiteli e qualche rara cellula gigante; *e*) fibre muscolari disperse nello stroma; *f*) vescicole cistiche con essudazione catarrale.





A. Pepere. — *Della degenerazione cistica del polmone.*

[Istituto di Patologia Generale della R. Università di Pisa
diretto dal Prof. Giuseppe Guarnieri].

SOPRA LE MODIFICAZIONI CHE SI HANNO NELLE CAPSULE SURRENALI IN RAPPORTO CON ALCUNE VARIAZIONI DELLA FUNZIONE GENITALE E DELLA FUNZIONE RENALE.

(Con 1 tavola).

Ricerche
del Dott. ALBERTO MARRASSINI, Assistente e medico dei RR. Spedali.

La ricerca delle modificazioni che le capsule soprarenali subiscono in svariati processi patologici dell'organismo, ha dato argomento di studio a molti autori ed una via di più per giungere alla conoscenza della funzione di un organo ancora in gran parte misterioso.

Già in una precedente memoria esposi le osservazioni che avevo potuto fare sopra la struttura dei varii elementi da cui le capsule surrenali medesime sono costituite, e le ipotesi funzionali alle quali potevamo esser condotti sia dalle immagini strutturali degli elementi stessi, sia da alcune proprietà microchimiche loro particolari.

Ond'è che per evitare inutili ripetizioni, tralascio ora tutto quello che riguarda la struttura normale, mettendo in evidenza soltanto le modificazioni che ho riscontrato nelle ricerche sperimentali, delle quali ho tratto argomento per questa seconda memoria.

Molti autori hanno studiato le modificazioni che le capsule soprarenali subivano nel corso di svariate infezioni dell'organismo, ottenendo sempre risultati presso a poco uguali, e poco proficui per lo scopo cui erano devoluti.

Guarnieri nella infezione morvosa, *Langlois* e *Charrin* nella infezione piocianica e dopo la continuata azione di veleni batterici, *Oppenheim* e *Löper* nelle infezioni difterica, vaiolosa, pneumonica, broncopolmonare, tifoide, strettococcica, carbonchiosa, tetanica, hanno trovato nelle capsule soprarenali lesioni consistenti sopratutto in congestione ed emorragie con rottura dei vasi: tali alterazioni sono in relazione più colla virulenza che non colla natura dell'agente infettivo, e soltanto in certe specie di infezioni raggiungono un grado maggiore, solo perchè la natura stessa della infezione implica in sè un alto grado di tossicità o virulenza come la difterite, la infezione pneumo-bacillare ecc. Anche negli elementi parenchimali, specialmente nelle forme più gravi, si notano alterazioni consistenti in focolai necrotici limitati, i quali occupano più specialmente la zona fascicolata e quella reticolare, mentre la zona glomerulare rimane quasi sempre intatta. Simili alterazioni furono riscontrate anche da *Reikhtmann* nella scarlattina, rosolia, febbre tifoide, difterite; da *Minervini* in svariati processi infettivi; da *Federici* in molteplici infezioni acute e croniche sperimentali.

Langlois e *Charrin* hanno veduto inoltre che gli animali monoscapsulati resistono di più alle infezioni, e credono ciò si debba al fatto che negli animali normali al primo stimolo si secerna anche gran quantità di pirocatechina, la quale riassorbita aumenterebbe la tossicità nell'organismo (?).

Oppenheim alla sua volta ha osservato come dopo lo scapsulamento unilaterale e ritorno allo stato normale le cavie resistano meno che i controlli alla inoculazione del pneumobacillo. *Foà* iniettando in animali le tossine del bacterium coli ha trovato congestione generale e proliferazione limitata alla corticale, mentre anche la midollare veniva alterata ove la quantità del tossico fosse stata in grado elevato. *Martinotti* pure in animali immunizzati per lo staffilococco flavo avrebbe veduto ipertrofia delle cellule della corticale.

Bernard e *Bigart* hanno veduto come in avvelenamenti cronici minerali le capsule soprarenali mostrino una straordinaria formazione di *spongiociti* in tutta la zona fascicolata, cariocinesi in questo strato, iperplasia nodulare sottoglomerulare, aumento dell'*ergastoplasma* anche fuori del sito normale, aumento del pig-

mento nella reticolata. L'intossicazione acuta invece pur non dando mai appariscenti modificazioni nella zona midollare, nella zona corticale rendeva omogenee le cellule spongiose, mentre le altre della fascicolata e quelle della reticolata perdevano il loro aspetto particolare, divenendo chiare, finamente granulose, con nucleo piccolo, opaco: essi avrebbero potuto ottenere anche un siero surrenotossico specifico, col quale avrebbero ottenuto aumento di volume delle surrenali, e distruzione specie della midollare.

Oppenheim e *Löper* con intossicazioni acute e croniche da arsenico, mercurio, fosforo hanno trovato le stesse alterazioni che nelle infezioni. A queste vanno aggiunte le altre ricerche di *Bernard* e *Bigart*, di *Battelli*, di *Bernard, Bigart* e *Labbé*, di *Bardier* e *Bonne* sopra le modificazioni determinate dal lavoro muscolare, di *Pilliet* e *Iacopini* sopra quelle determinate dalla iniezione di sostanze emolitiche, di *Tiberti* sopra quelle determinate dalle iniezioni di varii prodotti tossici, di *Abelous*, *Soulié* e *Toujan*, i quali hanno veduto come gli estratti ed i prodotti di autolisi di molti organi, ma più specialmente del muscolo, aumentino considerevolmente il tasso di adrenalina delle capsule surrenali, per tacere di quella di molti e molti altri i quali con ricerche simili sono giunti agli stessi risultati.

Anche la relazione tra le capsule surrenali ed i genitali messa dapprima in evidenza da *Stilling*, e svolta poscia assai ampiamente da *Guieysse*, fu argomento di studio da parte di altri autori. Così *Wiesel* osservò come nei topi dopo la estirpazione delle surrenali nel periodo di amore rapidamente si ipertrofizzavano le accessorie.

Hultgren e *Anderson* osservarono come i conigli castrati risentano meno dello scapsulamento bilaterale.

Ciaccio dopo la castrazione nelle rane ha visto iperfunzione specie delle cellule granulifere da lui descritte, ed iperfunzione coll' iniezione di succo testicolare.

Delamare nella vecchiaia ha trovato aumento del pigmento nella zona reticolata similmente a quanto si dice avvenire nella gravidanza.

Pende ha osservato atrofia della midollare dopo lesioni dello splacnico e del celiaco, e nella gravidanza modificazioni della

zona corticale, simili a quelle più tardi descritte da *Minervini*: *Krychtopenko* alla sua volta ha visto nei conigli castrati aumento dello stroma connettivale similmente a quanto avviene nella vecchiaia.

Infine *Dopter* e *Gouraud* hanno osservato dopo la nefrectomia bilaterale iperemia intensa specie nella midollare e nella fascicolata, dove si trovano cellule con manifesta ipertrofia: talora si notavano emorragie a focolai specie nella midollare e degenerazione vitrea e granulo-grassosa delle cellule; lesioni del resto simili a quelle osservate da altri autori negli altri processi tossici ed infettivi.

Alterazioni in parte simili sono state notate anche da *Marino-Zuco* e *Onorato* colla iniezione della biotossina da loro scoperta.

* * *

In mezzo alle ricerche testè esposte, a me è sembrato fossero interessanti quelle che tendevano a mettere in evidenza esattamente il rapporto esistente tra funzione dei genitali e funzione surrenale, e l'altro tra la incompleta eliminazione delle scorie organiche da parte del rene e lo stato delle capsule medesime. A questo mi ha spinto anche la scarsezza di ricerche fatte su questo secondo argomento, e la incompletezza di quelle fatte sul primo.

Ho voluto quindi vedere se ed a quali modificazioni le capsule surrenali andassero soggette sia dopo la orchiectomia bilaterale, sia anche dopo la nefrectomia unilaterale, od allacciatura in massa dell'ilo renale, alle quali ultime nei primi giorni sappiamo seguire alterazioni assai profonde anche nel rene opposto.

Non ho mancato poi di studiare minutamente anche lo stato delle capsule surrenali nella gravidanza, ed avrei desiderato studiarlo anche nei varii periodi dopo la castrazione nelle femmine; ma di queste non sono riuscito a mantenerne in vita alcuna, e soltanto due, che mi hanno vissuto circa 12 ore, non mi hanno mostrato poi all'esame microscopico delle capsule surrenali che iperemia pronunziata della zona reticolare. In seguito per altro ho intenzione di riprender tale studio, sperando di ottenere risultati migliori.

Le mie ricerche quindi riguardano lo studio delle capsule soprarenali in cavie gravide, in cavie sottoposte alla orchiectomia bilaterale, ed in cavie assoggettate alla soppressione della funzione

di un rene sia per estirpazione del medesimo, sia per allacciatura in massa dell' ilo. Gli animali erano tenuti tutti nelle stesse condizioni di vita, alimentati tutti allo stesso modo (cioè con foglie di cavolo) ed uccisi sempre dopochè da 12 ore non si era più loro somministrato il vitto.

Per ciò che riguarda la tecnica microscopica, rimando all' altra mia memoria precedente.

Capsule surrenali di cavie gravide. — Prima lo *Stilling* ed altri dopo di lui avevano osservato come nel periodo di attività sessuale le capsule surrenali aumentino di volume e di peso, a quel modo che altri ne aveva notato l' aumento nelle intossicazioni ed infezioni subacute. Io ho voluto quindi cominciare dal ricercare il peso delle capsule surrenali normali, e di quelle di cavie gravide, come più tardi l' ho ricercato di quelle di cavie castrate, e di quelle di cavie cui era stata abolita la funzione di un rene.

L' *Alexais* avrebbe veduto come normalmente aumentando il peso dell' animale aumenti anche il peso delle capsule nel suo rapporto percentuale col peso del corpo talchè mentre in cavie il cui peso del corpo oscilla tra gr. 200 e gr. 300, quello delle capsule surrenali $^0/_0$ di quello del corpo è circa 0,035, invece nelle cavie di peso tra 800-900 gr. quello delle capsule surrenali $^0/_0$ del peso del corpo è di circa 0,053.

Per le cavie maschi normali anch' io ho avuto cifre che presso a poco corrispondono a quelle di *Alexais*, ma per le femmine ho avuto tali differenze dall' uno all' altro animale, che di alcune di esse non ho saputo trovarne affatto una adeguata spiegazione. In quelle cavie nelle quali si poteva osservare l' utero completamente inattivo, ed anche in altre in cui si aveva una gravidanza abbastanza iniziale, ho riscontrato le capsule surrenali coi caratteri volumetrici e ponderali poco differenti da quelli delle capsule dei maschi; solo il peso si è mostrato di poco superiore: ma in altre cavie gravide, specialmente verso il termine, e in altre nelle quali il parto aveva avuto luogo di recente, ed in altre ancora in cui l' utero appariva completamente inattivo, il peso delle capsule surrenali era straordinariamente aumentato, fino a raggiungere ciascuna capsula il peso assoluto di gr. 0,380, e di 0,118 $^0/_0$ del peso del corpo in cavie tra i 500 ed i 600 gr.

Cavie femmine.

Peso del corpo in gr.	Cavie normali	Cavie gravide	Cavie che hanno partorito	Peso assoluto delle capsule surrenali in gr.		Peso delle capsule surrenali % del peso del corpo
				capsula surrenale destra	capsula surrenale sinistra	
320	»	—	—	0 073	0 085	0.049
355	»	—	—	0.110	0.140	0 070
390	»	—	—	0.120	0.135	0.065
420	»	—	—	0 095	0.110	0.049
420	»	—	—	0 080	0.090	0.040
480	»	—	—	0.120	0.135	0.053
490	»	—	—	0.100	0.120	0.045
520	»	—	—	0.150	0.160	0.060
900	»	—	—	0 375	0.400	0.086
485	—	gravidanza iniziale	—	0.080	0 090	0.035
560	—		—	0.150	0.165	0.056
920	—		—	0 230	0.260	0.053
390	—	gravidanza a metà circa	—	0.215	0.240	0.117
875	—		—	0.225	0.275	0.057
575	—	gravidanza presso al termine	—	0.300	0.380	0.118
490	—	—	da 24 ore	0.195	0.220	0.085
480	—	—	da 48 ore	0.120	0.170	0.060
700	—	—	da 48 ore	0.330	0.350	0.097
725	—	—	da 4 giorni	0.260	0.320	0.080
850	—	—	da più giorni	0 300	0.375	0 080

Le modificazioni istologiche che mi hanno mostrato tutte le capsule aumentate cospicuamente di volume e di peso, qualunque fosse lo stato dell'animale a cui appartenevano, sono le seguenti:

La zona glomerulare mi si è presentata quale è sempre apparsa in organi di animali normali, nè vi ho potuto osservare alcun cangiamento apprezzabile coll'esame microscopico e microchimico.

La zona fascicolata mostra anch'essa elementi molto simili a quelli che si hanno in condizioni normali; soltanto sembra leggermente aumentato in essi il cosidetto grasso, il quale coi reattivi comuni scompare lasciando il protoplasma cellulare cosparso di numerosi vacuoli.

Quivi io non ho mai potuto osservare i corpi siderofili descritti da *Guieysse* così abbondanti, e solo qualche volta, ma non certo in grado molto maggiore di quel che avvenga in condizioni normali, il contenuto di qualche vescicola assumeva il colorito grigio-scuro coll'ematossilina ferrica, e rosso colla fuxina acida. Nel nucleo assenza costante di vacuoli e di masse o granulazioni fuxinofile.

Nella zona reticolata invece i fatti sono completamente differenti da quel che si hanno in condizioni normali.

A differenza di quanto altri autori descrivono (*Guieysse*, *Minervini*, ecc.) io non ho potuto osservare un aumento della sostanza pigmentale negli elementi di questa zona, ma di esso raramente ho potuto vedere qua e là qualche traccia, chè per lo più si trova mancante quasi in modo assoluto.

Rarissime sono le cellule che contengono pigmento vero e proprio, e quelle che ne sono provviste non mostrano quelle zolle che si vedono in altre capsule surrenali, ma piccoli globetti, i quali anche assai spesso presentano il margine capace di colorarsi colla ematossilina ferrica e colla fucsina acida. Gli elementi cellulari in sezioni trattate colla ematossilina ferrica mostrano granulazioni siderofile ora più ora meno abbondanti e grosse, simili e quelle descritte e figurate dagli altri e specialmente da *Diamare* (fig. 7). Esse però sono assai più abbondanti di quel che non abbia luogo in condizioni normali, hanno forma per la più rotondeggiante, raramente hanno forma differente, leggermente angolosa; ma non ho

mai potuto verificare quel polimorfismo che da molti in questa zona vien descritto sotto il nome di ergastoplasma. Frequentemente tali corpi siderofili non sono completamente ed uniformemente colorati ma talora si mostrano come piccoli cerchiettini, in qualche punto colorati anche più intensamente e con all' interno una zona ora chiara trasparente, ora di color giallo come il comune pigmento, che scarso si ritrova in questa zona. Colla miscela bleu-fuxinica le granulazioni appariscono molto più evidenti e colorate in rosso. Esse ora sono più grandi, ora più piccole, ora riempiono il protoplasma sotto forma di finissima sabbia fra cui esistono solo rare granulazioni maggiori (fig. 4), ora sono più rare, variamente disposte nel protoplasma cellulare stesso (fig. 5). Avviene che mentre in capsule surrenali di animali normali prevalgono gli elementi con scarsi granuli e pigmento più abbondante, in queste prevalgono invece le forme con granuli numerosi, ed il pigmento è estremamente raro. Tali granulazioni fuxinofile però mancano nel nucleo, ed hanno sempre lo aspetto (salvo la differenza di colore) di molte di quelle osservate colla colorazione alla ematossilina ferrica. Nelle sezioni di queste capsule surrenali sono ancora più frequenti e più manifeste le granulazioni fuxinofile all' interno dei capillari, che in varia guisa traversano la zona stessa (fig. 5).

La sostanza midollare coi mezzi d' indagine adoperati non mostra alcuna modificazione apprezzabile rispetto alle capsule surrenali di animali normali. Gli elementi cellulari hanno lo stesso aspetto che in queste: le granulazioni siderofile e fuxinofile sono ora più, ora meno numerose come normalmente avviene, e si ritrovano sempre anche nel nucleo dal quale sembrano derivare. Nei seni sanguigni midollari si hanno granulazioni fuxinofile e rare anche siderofile, che ricordano quelle osservate nel protoplasma cellulare degli elementi della zona reticolata e della sostanza midollare.

Le modificazioni prevalenti quindi che nelle cavie femmine si hanno durante certi periodi della gravidanza, dopo il parto, ed anche in altre condizioni speciali, di cui ancora non conosciamo il valore, consistono in un aumento dei vacuoli della zona fascicolata e conseguentemente della sostanza che gli riempie, nonchè leggero anche delle forme endo-alveolari capaci di colorarsi colla

ematossilina ferrica e colla fuxina acida; ma più specialmente consistono in un aumento straordinario di volume e di numero delle granulazioni siderofile e specialmente di quelle fuxinofile all'interno del citoplasma delle cellule della zona reticolata e dei capillari sui quali esse giacciono, con una diminuzione del pigmento nella zona stessa.

Non ho potuto mettere queste modificazioni in rapporto colle varie epoche della gravidanza, come *Guieysse* vorrebbe, poichè, come ho accennato, mentre questi fatti si possono osservare anche in stati estragravidici, mancano talora in buona parte anche in stati discretamente avanzati dalla gravidanza stessa.

Capsule surrenali di cavie sottoposte alla orchiectomia bilaterale. — Accanto alle modificazioni che nelle capsule surrenali si osservano durante certi periodi della gravidanza, noi dobbiamo studiare quelle prodotte dalla castrazione; ma di queste debbo limitarmi allo studio fatto nei maschi, non essendo riuscito, come già ho detto, a mantenere in vita le femmine dopo tale operazione.

Anzitutto debbo avvertire come il peso delle capsule surrenali dopo la castrazione mi si sia mostrato in generale superiore a quello di cavie simili normali, e come il massimo dell'aumento si abbia dopo la prima settimana, dopodichè diminuisce di nuovo per tornare presso a poco al normale. In cavie castrate da 4 giorni e del peso medio di gr. 500 circa, le capsule surrenali avevano un peso medio di 0,055 per cento del peso del corpo; così in cavie operate da 16 giorni e del peso medio di gr. 450 circa le capsule surrenali mostravano un peso di 0,062 per cento circa del peso del corpo, mentre in cavie castrate da 8 giorni e del peso medio di gr. 400-450 circa, si è avuto un peso medio assoluto delle capsule surrenali di gr. 0,160 circa e di 0,072 circa per cento del peso del corpo.

Cavie maschi.

Peso del corpo in gr.	Cavie normali	Cavie castrate	Peso assoluto delle capsule surrenali in gr.		Peso delle capsule surrenali % del peso del corpo
			capsula surrenale destra	capsula surrenale sinistra	
320	»	—	0.065	0.080	0.045
350	»	—	0.060	0.070	0.037
370	»	—	0 065	0.080	0.039
370	»	—	0.070	0.070	0.038
375	»	—	0.070	0 075	0.039
390	»	—	0 055	0.065	0.031
405	»	—	0 090	0.100	0.047
420	»	—	0 075	0.080	0.037
425	»	—	0.080	0.095	0 041
490	»	—	0.085	0.100	0.038
500	»	—	0.090	0.095	0.037
560	»	—	0 080	0.100	0.032
580	»	—	0.100	0.115	0.037
650	»	—	0.105	0.110	0.033
375	—	da 4 giorni	0.100	0.110	0.056
495	—		0.130	0.135	0.053
500	—		0.145	0.150	0.059
620	—		0.155	0.170	0.052
350	—	da 8 giorni	0.130	0.145	0.078
380	—		0.135	0.140	0.072
420	—		0.140	0.160	0.071
500	—		0 180	0.190	0.074
510	—		0.165	0.170	0.064

Peso del corpo in gr.	Cavie normali	Cavie castrate	Peso assoluto delle capsule surrenali in gr.		Peso delle capsule surrenali % del peso del corpo
			capsula surrenale destra	capsula surrenale sinistra	
390	—		0.125	0.145	0.069
405	—	da 12 giorni	0.120	0.145	0 065
415	—		0.120	0.130	0.060
350	—		0.105	0.120	0 064
365	—		0.120	0.125	0.067
475	—	da 16 giorni	0.130	0.150	0.059
500	—		0.135	0 150	0.057
525	—		0.140	0.165	0.058
325	—		0.080	0.090	0.052
470	—	da 24 giorni	0.110	0.110	0.047
510	—		0.120	0.125	0.048

Le modificazioni che l'esame microscopico mi ha mostrato nelle cavie dopo l'orchiectomia bilaterale, descriverò comprendendo gli animali in varie categorie, e cioè in quelli operati da 4 giorni, in quelli operati da 8 giorni, da 12 giorni, da 15 giorni e da oltre 3 settimane.

Già dopo quattro giorni dalla castrazione noi osserviamo nelle capsule surrenali modificazioni assai evidenti; esse interessano più che altro la zona fascicolata e la zona reticolata, mentre la glomerulare e la sostanza midollare rimangono indifferenti da quel che appaiono normalmente.

La zona fascicolata che in condizioni normali mostra negli elementi cellulari i suoi vacuoli in vario numero e grandezza all'interno del protoplasma cellulare, dei quali alcuno talora mostra il contenuto colorato in rosso dalla fuxina acida ed in grigio dalla ematossilina ferrica, nelle sezioni di questa serie di esperimenti

mostra i vacuoli leggermente meno abbondanti che in condizioni normali: (fig. 1 *a*); certamente il rapporto non si può fare in modo assoluto, ma è un fatto che dall'esame di sezioni numerose si riceve quest' impressione, la quale è convalidata anche dalla comparsa e frequenza delle zone, in cui gli elementi hanno il protoplasma più conservato e meno sostituito da vacuoli.

In questi preparati assai più che in quelli normali è difficile rinvenire il contenuto dei vacuoli colorato in rosso dalla fuxina acida ed in grigio dalla ematossilina ferrica; anzi nella massima parte delle sezioni di quelli non se ne trovano affatto.

La zona reticolata poi apparisce al primo aspetto anche ad un piccolo ingrandimento per la quantità straordinaria di pigmento (fig. 6) che si trova contenuto specialmente nei suoi elementi. Mentre in condizioni normali le cellule della zona reticolata contengono il pigmento in quantità relativamente scarsa, talchè assai rare sono quelle che ne sono completamente riempite, qui invece le cellule cariche di pigmento sono numerosissime, ed assai più rare quelle contenenti granuli fuxinofili o siderofili. Dopo otto giorni le modificazioni sono quelle stesse che si osservano dopo quattro, e soltanto è molto più manifesta la diminuita vacuolizzazione delle cellule della zona fascicolata. Nelle sezioni delle capsule surrenali di questi animali gli elementi della zona fascicolata mostrano il loro protoplasma assai conservato, e rarissimi sono gli elementi, in cui i vacuoli si trovano in numero abbondante; anzi in molte parti gli elementi di questa zona contengono il nucleo immerso in un protoplasma finamente ed omogeneamente granuloso, privo affatto di vacuoli (fig. 1*c*).

Nella zona reticolata il pigmento trovasi abbondantissimo negli elementi cellulari, di cui la massima parte sono carichi tanto da non lasciar più riconoscere la loro esistenza se non per i nuclei ricacciati alla periferia e schiacciati contro di essa (fig. 9 e 10). In tutti questi elementi in cui il pigmento si trova in quantità così abbondante, esso non occupa mai il nucleo, ma solo il protoplasma cellulare riempiendolo in varia guisa. In alcune cellule esistono sparsi nel protoplasma granuli fixinofili, e le immagini che lasciano supporre le fasi di trasformazione fra il pigmento ed i granuli (e di cui dissi minutamente nell'altra mia nota) sono in queste sezioni molto

più numerose ed anche più manifeste. Anche nei capillari della zona reticolata in queste sezioni è molto più facile che non in condizioni normali apprezzare la presenza delle masse di pigmento, le quali però non sono mai riuscito ad osservare nè entro i capillari delle zone corticali più esterne, nè entro i seni sanguigni della sostanza midollare, nei quali invece assai frequentemente in mezzo ad una massa finamente ed uniformemente granulosa e pallidamente colorata, esistono granulazioni fuxinofile simili a quelle osservate entro il protoplasma degli elementi della zona reticolare e della sostanza midollare.

Negli animali tenuti in vita più a lungo le modificazioni testè descritte negli elementi delle capsule surrenali vanno diminuendo, finchè verso il sedicesimo giorno poco si distinguono da quel che si hanno in condizioni normali, e dopo tre settimane più non se ne distinguono affatto.

Noi quindi possiamo dire che la castrazione nelle cavie maschi determina nella prima settimana un aumento straordinario del contenuto di pigmento negli elementi della zona reticolare, i quali in massima parte ne sono carichi, mentre in minima quantità presentano nel protoplasma granulazioni fuxinofile o siderofile. Nella zona fascicolata poi si ha diminuzione straordinaria del contenuto vacuolare degli elementi, talchè sono rarissime le cellule coll' aspetto spongioso caratteristico, mentre sono estremamente frequenti, ed in zone anche estese, quelli con protoplasma abbondante, finamente granuloso, frastagliato soltanto da scarsi vacuoli. Dopo la prima settimana tali modificazioni si vanno attenuando finchè, dopo quindici o venti giorni circa, gli elementi di queste capsule surrenali non si distinguono affatto da quelli delle capsule surrenali di animali normali.

Tanto negli animali sottomessi alla castrazione come anche in quelli osservati durante la gravidanza, noi non possiamo stabilire in modo assoluto un nesso diretto tra le modificazioni riscontrate nelle capsule surrenali e lo stato speciale in cui l' animale sperimentalmente o spontaneamente si trovava; nè possiamo escludere che quelle siano l' effetto di fenomeni d' indole molto più generale, cui l' organismo può andare soggetto in circostanze differenti: a questo concetto condurrebbe anche il reperto che alcune capsule

surrenali di cavie normali ci hanno fornito, simile a quello di capsule surrenali di cavie gravide.

Capsule surrenali di animali privati della funzione di un rene. — Ben differenti da quelle più sopra descritte sono le modificazioni che nelle capsule surrenali ha determinato la soppressione della funzione di uno dei reni, provocata sia colla estirpazione del rene stesso, sia colla allacciatura in massa dell' ilo renale.

Anche nelle cavie così trattate il peso delle capsule surrenali è andato leggermente aumentando nei primi giorni per poi tornare in breve al normale. (Vedi tabella a pag. 211).

Le modificazioni maggiori all' esame microscopico si son sempre rinvenute nella capsula sinistra tanto dopo la nefrectomia omolaterale che dopo la nefrectomia del lato opposto, e più specialmente verso il 6°, 7° giorno, sebbene già fin dopo 24 ore si noti una straordinaria iperemia tanto nella midollare quanto nella corticale; nella seconda settimana ogni modificazione si va attenuando e quindi tutto torna al normale. Nella zona glomerulare anche in questi casi non ho apprezzato modificazioni di cui io possa fare menzione; così pure nella reticolata gli elementi hanno mostrato presso a poco un aspetto normale, poichè, come si è osservato talvolta anche in condizioni normali, presentavano scarsezza di pigmento e di granulazioni fuxinofile nonchè di corpi siderofili. Le modificazioni più forti e maggiormente apprezzabili si sono verificate specialmente nella zona fascicolata, ma anche la sostanza midollare non si è mostrata insensibile a questo genere di lesione.

Negli animali sottoposti alla soppressione della funzione di un rene gli elementi della zona fascicolata si mostrano sempre straordinariamente e finamente vacuolizzati, talchè la massima parte degli elementi di questa zona appaiono di aspetto veramente spugnoso, cribrato, ed il protoplasma è ridotto ad un trabecolato sottilissimo (fig. 1 b.). In questi elementi spessissimo è possibile vedere il contenuto degli alveoli colorabile in grigio variamente scuro coll' ematossilina ferrica, ed in rosso colla fuxina acida, (fig. 2); anzi esistono ampie regioni in cui questa particolarità costantemente si manifesta: anche in queste sezioni però il nucleo si mostra affatto privo di vacuoli e di formazioni tinte in rosso ed ha sempre l' apparenza quale altrove descrissi.

Cavie cui è stata soppressa la funzione di un rene.

Peso del corpo in gr.	Cavie maschi	Cavie femmine	Peso assoluto delle capsule surrenali in gr.		Peso delle capsule surrenali °/₀ del peso del corpo
			capsula surrenale destra	capsula surrenale sinistra	
380	Nefrectomia a destra da 7 ore	—	0. 175	0. 205	0. 100
425	Nefrectomia a sinistra da 4 giorni	—	0. 120	0. 140	0. 061
530	Nefrectomia a sinistra da 5 giorni	—	0 145	0 170	0. 062
375	Nefrectomia a destra da 8 giorni	—	0. 115	0. 130	0 065
350	Allacciatura dell' ilo renale a sinistra da 8 giorni	—	0. 105	0. 120	0. 064
400	Allacciatura dell' ilo renale sinistro da 12 giorni	—	0. 115	0. 135	0. 062
380	Nefrectomia a sinistra da 15 giorni	—	0. 100	0. 120	0. 058
450	Nefrectomia a destra da 15 giorni	—	0. 115	0. 140	0. 057
330	—	Nefrectomia a sinistra da 6 giorni	0. 160	0. 140	0. 091
380	—	Allacciatura dell' ilo renale sinistro da 7 giorni	0. 170	0. 200	0. 097
460	—	Nefrectomia a destra da 8 giorni	0. 180	0. 260	0. 096
400	—	Nefrectomia a sinistra da 9 giorni	0. 165	0. 200	0. 091
500	—	Nefrectomia a sinistra da 15 giorni	0. 185	0. 235	0. 084
415	—	Nefrectomia a sinistra da 17 giorni	0. 150	0. 190	0. 082

Nella sostanza midollare delle capsule surrenali di questi stessi animali oltre la iperemia cui ho già accennato, sembra aversi un leggero aumento di volume degli elementi cellulari ed una maggior quantità delle granulazioni siderofile (fig. 8) e specialmente fuxinofile in essi contenute (fig. 3); ma la loro quantità è così variabile anche in condizioni normali, che riesce estremamente difficile potervi stabilire un rapporto sicuro. Certo è che sono molto più frequenti le cellule contenenti granuli in abbondanza, ed in essi appare assai più manifesta quella relazione che nell' altra memoria ho descritta, tra le granulazioni fuxinofile del protoplasma e quelle simili del nucleo. Anche in queste sezioni non ho mai ritrovato pigmento in nessuno dei capillari degli strati più esterni della corticale, nè entro i seni della midollare, e rarissimamente l' ho potuto riscontrare anche nei vasi della zona reticolata, dove il protoplasma degli elementi cellulari stessi non ne conteneva che poco. Invece nei seni midollari non è mancata la presenza di granulazioni siderofile, ma più specialmente fuxinofile, simili a quelle contenute nel citoplasma degli elementi della zona reticolata e di quelli della sostanza midollare.

Considerazioni generali e Conclusioni.

Invero se noi volessimo stabilire un intimo rapporto tra le modificazioni osservate nelle capsule surrenali e le condizioni dell' organismo al quale queste appartenevano, faremmo cosa estremamente ardita e non scevra da critica. I fenomeni osservati nelle capsule surrenali di animali trovantisi nelle condizioni sopra riferite non sono che una variazione d' intensità di fenomeni che anche normalmente hanno luogo; variazione che non possiamo escludere sia capace di verificarsi in svariati processi generali dell' organismo, ai quali è noto come sempre rispondano in vario grado tutte quante le cosidette glandole a secrezione interna. E la ipotesi, che tanto la gravidanza quanto la castrazione e la soppressione della funzione di un rene agiscano soltanto come fattori capaci di provocare nell' organismo fenomeni generali simili a quelli che hanno luogo in molti altri e svariati stati sia fisiologici che patologici, è resa vieppiù verosimile dal fatto che l' aumento dei va-

cuoli nel protoplasma degli elementi della zona reticolata da me osservato nella gravidanza e nella soppressione della funzione di un rene, è un fatto comune anche a molteplici processi tossici ed infettivi talora estremamente differenti tra loro; a quel modo che l'aumento dei corpi siderofili e fuxinofili della reticolata non costituisce una modificazione speciale alla gravidanza, poichè come già precedentemente ho esposto, in altre capsule appartenenti ad animali certamente esenti dalla gravidanza stessa mi si è dato parimente di osservare quella particolarità insieme all'aumento in massa del volume e del peso delle capsule medesime. Quali siano le cause generali cui quell'organo risponde in modi così differenti e così pronunziati noi non possiamo dire affatto, ed ogni ipotesi che si emettesse, almeno per ora, sarebbe priva di fondamento.

Assai rara ad osservarsi durante il lungo corso delle mie osservazioni è stata la notevole pigmentazione che altri ha descritto nella vecchiaia dell'animale, quando certamente le funzioni sessuali debbono essere abolite, e che la castrazione ha determinato intensa e diffusa negli elementi della zona reticolata; ma anche in questo caso non possiamo stabilire un rapporto diretto assoluto tra la estirpazione di ambedue i testicoli e le modificazioni che nelle capsule surrenali conseguono, tanto più che quelle non sono affatto durature.

Senonchè pur non riuscendo a rintracciare il nesso che le modificazioni dell'organo hanno collo stato speciale dell'animale donde l'organo stesso è stato raccolto, ci sarà possibile tuttavia trovare nel confronto delle varie osservazioni un mezzo prezioso per risalire a qualche concetto generale circa un probabile valore funzionale degli elementi, da cui le capsule surrenali sono costituite.

Anzitutto la mancanza assoluta e costante di granulazioni o zolle tinte dalla fuxina all'interno del nucleo degli elementi della zona reticolata anche in animali gravidi, dove quelle erano evidentissime e così frequenti nel protoplasma cellulare, e la mancanza parimente assoluta e costante all'interno del nucleo degli elementi della zona fascicolata di vacuoli e di masse fuxinofile pure così abbondanti e così frequenti nel citoplasma in sezioni di capsule di animali con lesione renale, confermano l'ipotesi ch'io già altrove ho emessa, che cioè molto verosimilmente negli elementi della sostanza

corticale delle capsule surrenali il nucleo non prende parte attiva diretta alla produzione dei materiali, che si ritrovano nel protoplasma cellulare.

Invece anche con maggiore evidenza che normalmente negli animali con abolizione della funzione di un rene appare manifesta la diretta partecipazione del nucleo alla elaborazione dei granuli negli elementi della sostanza midollare, poichè quivi i granuli stessi si trovano tanto nel protoplasma quanto nel nucleo e con le modalità che altra volta descrissi.

La mancanza costante nei seni midollari di quelle zolle di pigmento osservate entro i capillari della zona reticolata e negli elementi a quelli circostanti sia in sezioni in cui gli elementi erano carichi, sia in quelle in cui ne erano scarsamente provvisti, conferma l'ipotesi che il pigmento non sia il prodotto ultimo di elaborazione della cellula destinato ad essere eliminato, ma la materia prima che dovrà essere trasformata successivamente dagli elementi stessi.

L'aumento poi dei vacuoli e quindi anche del loro contenuto nel citoplasma degli elementi della fascicolata nelle capsule surrenali di animali gravidi e più specialmente di quelli con abolizione della funzione di un rene, non è difficile vada legato ad una maggiore attività degli elementi cellulari nella distruzione di materiali tossici, di cui in quelle condizioni deve molto verosimilmente essere aumentata nell'organismo la produzione o diminuita la eliminazione.

In conclusione queste ricerche oltre convalidare maggiormente le ipotesi che emisi nella mia prima memoria, dimostrano più specialmente come tanto la gravidanza, quanto la castrazione e la produzione di lesioni renali tendenti a diminuire la eliminazione delle scorie organiche, provochino nelle capsule surrenali modificazioni, che non sono specifiche per ciascuna di esse, ma che in gran parte sono comuni a quelle prodotte anche da altri processi, e che quindi con molta probabilità sono legate a fatti d'indole assai più generale.

Tuttavia il fatto che non tutte le zone partecipano alle modificazioni contemporaneamente e nello stesso grado, conferma l'ipotesi che in esse si abbiano funzioni di natura assai differente.

Così la diminuzione della secrezione renale in special modo ed in parte anche la gravidanza moverebbero quei processi generali capaci di modificare prevalentemente la funzione della zona fascicolata; la gravidanza stessa in certi periodi e la castrazione poi costituirebbero due fattori capaci di dar luogo a fenomeni, che si fanno risentire più specialmente sugli elementi della zona reticolata, ed ai quali questi rispondono colla diminuzione del pigmento e colla produzione di maggior quantità di corpi siderofili e fuxinofili nel primo caso, mentre colla assenza quasi completa di questi corpi e colla straordinaria abbondanza del pigmento nel secondo.

La diminuzione poi della eliminazione dei materiali di regressione dell'organismo da parte del rene parrebbe determinasse anche un aumento di funzione negli elementi della sostanza midollare.

Un' ipotesi che mi son riserbato di accennare a questo punto, e che potrebbe sorgere logica anche perchè fondata sul rapporto intimo che le capsule surrenali hanno col simpatico addominale, del quale perfino lungo tempo, fu creduto costituissero parte cospicua, è quella che esse nelle condizioni dell' organismo da me studiate andassero soggette alle modificazioni descritte per influenza del simpatico stesso; e ciò riuscirebbe anche tanto più ragionevole in quanto sarebbe stato da altri osservato *(Pende)* come le capsule surrenali sulle prime rispondano alle lesioni del celiaco e dello splacnico specialmente con modificazioni circolatorie.

D' altra parte che la gestazione faccia risentire ampiamente i suoi effetti sul simpatico addominale non v' ha dubbio, come non v'ha dubbio che su quello si debba ripercuotere la lesione dei plessi che vanno al testicolo, e più ancora quella dei plessi che vanno al rene e che si trovano tanto vicini al loro punto di origine; lesione assolutamente inevitabile, quando si eseguisce l' allacciatura del peduncolo del testicolo e di quello del rene come io ho fatto.

Non è invero cosa facile il dire quanta parte abbia nei fenomeni da me osservati l' azione diretta od indiretta delle molteplici emanazioni del sistema simpatico, tanto più che non è improbabile che questo sia il tratto d' unione tra la funzione delle capsule surrenali e quella degli altri organi addominali, come è probabilmente tra la funzione di tutti gli organi dell' animale, onde mirabilmente se ne conserva costante e perfetto l' equilibrio. Certo è che se anche

questa azione simpatica potesse in qualche modo venir dimostrata, dato tuttavia il differenziamento delle zone della surrenale sulle quali i varii plessi avrebbero azione, essa oltre a rendere vieppiù evidenti i rapporti funzionali ammessi tra capsule surrenali ed apparecchi genito-urinari, darebbe anche base più larga e più valida alle relative ipotesi più sopra enunciate.

Termino ringraziando il mio maestro Prof. *Guarnieri*, che seguendomi in queste ricerche mi è stato largo di saggi ed utili consigli.

Pisa, Febbraio 1906.

Bibliografia.

Abelous, Soulié e Toujan, C. R. Soc. Biol., 9 déc., 1905.
Albanese, Arch. it. de Biol., 1893, t. 18.
Alezais, Arch. de Physiol., 1898.
Bardier et Bonne, C. R. Soc. Biol., 14 marzo, 1903.
Battelli F., C. R. Soc. Biolog., 27 dec., 1902.
Bender e Léri, C. R. Soc. Biolog., 25 luglio, 1903.
Bernard e Bigart, C. R. Soc. Biol., 1901; Journal de Physiol. et de Pathol. gén., 1902, N. 6; C. R. Soc. Biol., 6 déc., 1902; C. R. Soc. Biol., 25 nov., 1905.
Bernard, Bigart et Labbé, C. R. Soc. Biol., 24 gen., 1903.
Bogomolez, Ziegler's Beiträge, 1905, Vol. 38, Bd. 3.
Carnot e Iosserand, C. R. Soc. Biol., 10 gen., 1903.
Charrin e Langlois, C. R. Soc. Biol., 31 gen., 1896.
Christiani M. e Mme H., C. R. Soc. Biol., 14 giugno, 1902.
Ciaccio, Anat. Anz., 1903, pag. 95; Arch. ital. de Biol. 1905.
Delamare, C. R. Soc. Biol., 17 ottobre, 1903.
Diamare, Arch. Zool., Vol. I, fasc. 2°, 1903.
Di Mattei, Giorn. della R. Accad. di Medic. di Torino, 1896, N. 5.
Dopter et Gouraud, C. R. Soc. Biol., 13 febbr., 1904.
Federici, Lo Sperimentale, 1904, N. 3.
Foà, Arch. p. le Sc. med., 1900, N. 4.
Grynfelt, C. R. Accad. de Sc., 6 luglio, 1903.
Guieysse, Journal de l' Anat. et de la Physiol., 1899.
Jacopini, La secrezione siderofila delle capsule surrenali. Pisa, dec., 1905.

KRYCHTOPENKO A., Extirpation des glandes surrénales chez le Lapin. (Thèse de St. Petersburg., 1904).

LANCIBELLI, Gaz. degli Osp. e delle Clin., 27 sett. 1901.

LANGLOIS, Arch. de Physiol., Vol. IX.

LANGLOIS e CHARRIN, C. R. Soc. Biol., 29 luglio, 1893; C. R. Soc. Biol., 4 luglio, 1896.

MARINO ZUCO F. ed ONORATO R., Atti della Soc. Ligustica di Sc. Nat. e Geog., 1904, Vol. XV.

MARRASSINI, Monitore Zoologico, 1906, N. 2.

MARTINOTTI, Giornale della R. Accad. di med. di Torino, 1892.

MATSOUKIS, C. R. Soc. Biol., 27 giugno, 1903.

MINERVINI, Journal de l' Anat. et de la Physiol., 1904.

MULON P., C. R. Soc. Biol., 17 genn., 1903; C. R. Soc. Biol., 9 maggio, 1903.

OPPENHEIM R., C. R. Soc. Biol., 16 marzo, 1901; Les capsules surrénales. (Thèse de Paris, 1902).

OPPENHEIM et LÖPER, Arch. de méd. exper. et d' Anat. path., maggio, 1901; C. R. Soc. Biol., 8 febb., 1902; C. R. Soc. Biol., 7 marzo, 1903. Com. I e II.

PENDE, Il Policlinico, 1903.

PILLIET, Arch. de Physiol., Vol. VII.

REGAUD, C. R. Soc. Biol., 11 genn., 1902.

REIKHTMANN, Thèse de St. Petersburg, 1902.

ROGER, C. R. Soc. Biol., 27 genn., 1894.

ROUX et YERSIN, Annales de l'Inst. Pasteur, 1889.

STILLING, Arch. f. mikrosk. Anat., 1898, Bd. 52.

SUPINO, Riforma medica, 12 sett., 1902.

TIBERTI, Ziegler's Beiträge, 1904, Vol. 36.

VASSALE e ZANFROGNINI, Memorie della R. Accad. di Sc. Lettere ed Arti in Modena. Serie III, Vol. 4, 1902.

WIESEL, Sitzungber. d. Akad. d. Wissensch., Wien, 1899.

Spiegazione delle figure.

FIGURA 1. — Ingrandimento ottenuto dall'obbiettivo, immersione omogenea $^1/_{15}$ semiapocr. Koristka ed oc. 8 comp. t. a 160 mm. Cellule della zona fascicolata: *a)* quattro giorni dopo la castrazione; *b)* cinque giorni dopo la nefrectomia unilaterale; *c)* otto giorni dopo la castrazione. Colorazione colla miscela di bleu di metilene e fuxina acida.

FIGURA 2. — Ingrandimento ottenuto dall'obbiettivo, immersione omogenea $^1/_{15}$ semiaproc. Koristka ed oc. 4 comp. t. a 160 mm. Elementi della zona fascicolata otto giorni dopo la nefrectomia unilaterale. Colorazione come nella fig. 1.

FIGURA 3. — Ingrandimento come nella fig. 2. Elementi della sostanza midollare 8 giorni dopo la nefrectomia unilaterale. Colorazione come nella fig. 1.

FIGURA 4. — Ingrandimento dato dall'obbiettivo ed oculare come nella fig. 2, t. a 185 mm. Elementi della zona reticolata in capsule surrenali di cavia normale, le quali però avevano peso e volume simile a quello di capsule surrenali di cavie gravide. Elementi simili si hanno anche in alcune sezioni della reticolata di capsule surrenali di cavie gravide. Colorazione come nella fig. 1.

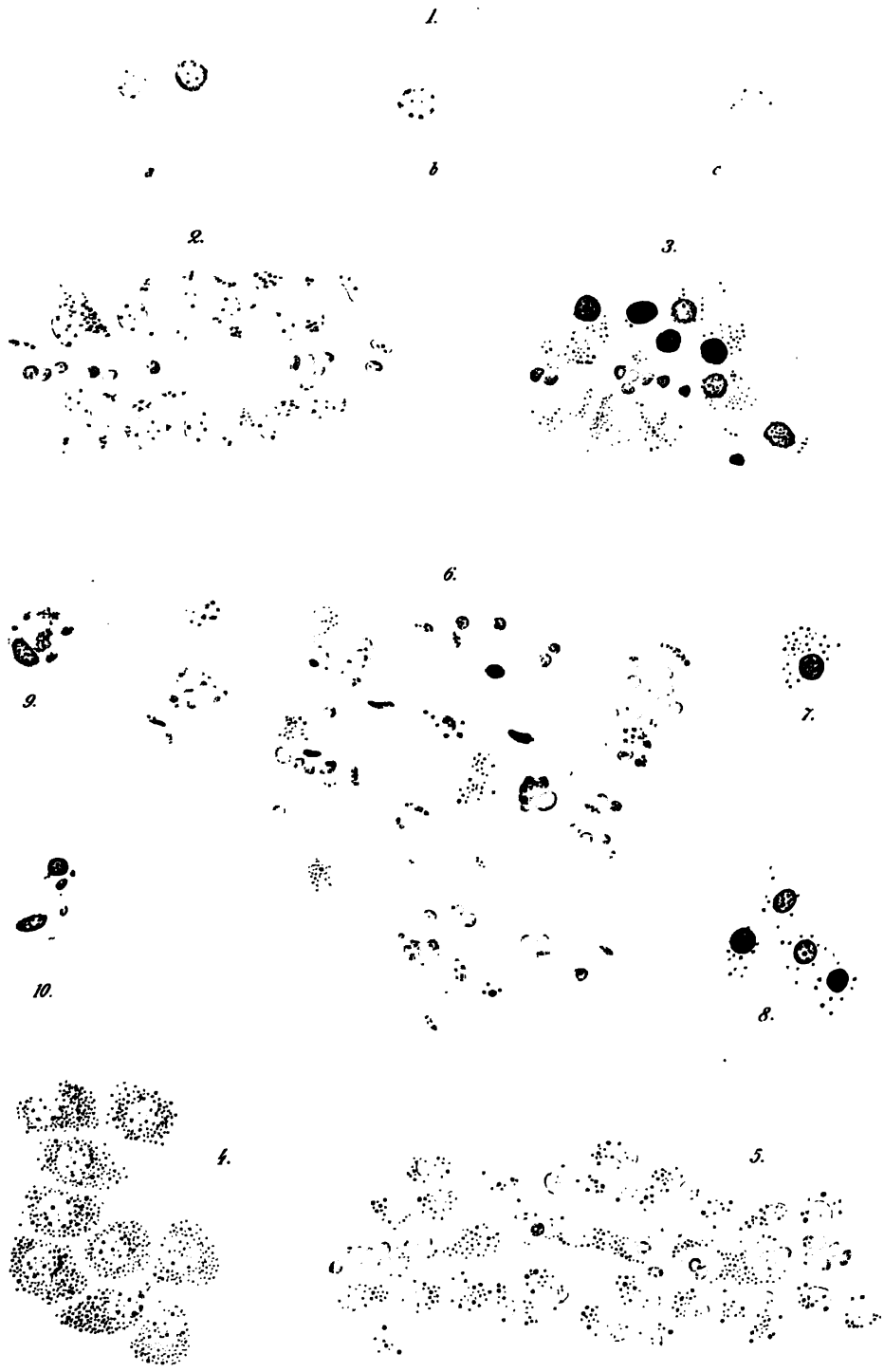
FIGURA 5. — Ingrandimento come nella fig. 2. Capillare della zona reticolata contenente granulazioni simili a quelle cosparse nel protoplasma degli elementi circostanti: sez. di capsula surrenale appartenente ad un cavia verso il termine della gravidanza. Colorazione come nella fig. 1.

FIGURA 6. — Ingrandimento come nella fig. 2. Porzione di una sezione di zona reticolata di capsula surrenale appartenente ad una cavia cui erano stati estirpati i testicoli da 8 giorni. Abbonda il pigmento sotto forma di zolle colorate in parte in giallo, in parte in rosso. Colorazione come nella fig. 1.

FIGURA 7. — Ingrandimento come nella fig. 2. Cellula della zona reticolata in una cavia prossima al termine della gravidanza. Colorazione colla ematossilina ferrica.

FIGURA 8. — Ingrandimento nella fig. 2. Cellule della sostanza midollare in una cavia sottoposta da 6 giorni alla nefrectmia unilaterale. Colorazione come nella fig. 7.

FIGURA 9 e 10. — Ingrandimento come nella fig. 2. Cellule pigmentate della zona reticolata in una cavia sottoposta da 8 giorni alla orchiectomia bilaterale. Colorazione come nella fig. 7.



A. Marrassini — *Sopra le modificazioni ecc.*

[Istituto di Anatomia Patologica della R. Università di Bologna
diretto dal prof. G. Martinotti].

LA LEGATURA DELLA VENA PORTA IN ANIMALI CON CIRCOLO DI *JACOBSON*.

Studio critico e sperimentale

del Dott. GIUSEPPE BOLOGNESI, assistente.

PARTE PRIMA.

Per quanto la fisio-patologia sperimentale da un lato, la chirurgia dall'altro abbiano portato tanti contributi all'interessante argomento della circolazione portale, si può, senza tema d'errore, affermare che su tale sistema tutto speciale per la ghiandola epatica la scienza non ha ancor detta l'ultima parola.

Gli autori che rivolsero all'importante argomento le loro ricerche si valsero sopratutto della occlusione sperimentale (vedremo con quali metodi) del tronco della vena porta, per uno studio del comportamento dell'organismo, nei suoi varii visceri e sopratutto nella ghiandola epatica, di fronte all'impedimento meccanico al circolo portale.

La legatura della vena porta. — Le esperienze, al riguardo, furono in parte (specie le prime) eseguite con la semplice legatura del tronco portale presso la sua entrata nell'organo epatico. L'ostruzione del grosso vaso venoso veniva fatta ora in modo rapido, ora invece — con metodo che dirò fra breve — lentamente. Gli animali d'esperienza furono scelti fra i mammiferi, nei quali il sistema della porta si può dire indipendente dal sistema venoso generale,

e fra gli uccelli nei quali invece esiste, come è noto, il circolo di *Jacobson*, che — per mezzo delle vene renali — fa comunicare le radici mesenteriche della porta con la vena cava inferiore.

Cl. Bernard, che anche in questo come in altri campi portò da sommo maestro il contributo della fisio-patologia sperimentale, si occupò del sistema della vena porta e ne studiò il significato legando tale grosso tronco venoso nei mammiferi e negli uccelli. Nei suoi primi esperimenti su cani egli vide come in seguito alla legatura istantanea della porta gli animali morivano — fatto ormai noto oggi in patologia — in poche ore, con sintomi generalmente di indebolimento progressivo, con paresi degli arti posteriori, con abbassamento incostante della temperatura, con accelerazione del respiro e con assopimento che precedeva di poco l'esito letale.

Oré che eseguì pure nei mammiferi la legatura brusca della vena porta vide ancora morire in poche ore gli animali d'esperimento e riscontrò in tali casi all'autopsia una fortissima congestione passiva e fatti emorragici nella mucosa intestinale.

Bernard praticando l'autopsia dei grossi animali sui quali aveva sperimentato riscontrò i fatti osservati da *Oré* ed ancora idrope-ascite: inoltre trovò pressochè normale la quantità di glucosio nel fegato; ma — fece giustamente notare — gli animali morivano troppo presto perchè così non dovesse essere. Egli allora praticò l'esperimento sul piccione (che possiede, come è noto, il circolo collaterale cavo-portale di *Jacobson*) e, siccome vide morire anche questo animale non più tardi di un giorno dopo la legatura, pensò che l'occlusione della porta dovesse praticarsi lentamente onde permettere la vita all'animale e dar modo allo sperimentatore di studiare, a distanza di tempo, gli effetti di tale interruzione di circolo sulle importantissime funzioni della ghiandola epatica.

Anche *Oré* venne a queste conclusioni. E *Bernard* ideò un metodo di lenta occlusione del tronco venoso in discorso. Egli passava un filo sotto la porta (dopo d'averla, naturalmente, isolata dagli altri vasi dell'ilo del fegato), lasciava uscire i due capi di esso dalla ferita addominale e, suturata quest'ultima, li allacciava all'esterno.

Il filo passante sotto la porta bastava per irritare, trombiz-

zare, occludere completamente ma non istantaneamente il tronco venoso.

Il sommo fisiologo francese sacrificò dopo oltre due mesi alcuni cani così operati e riscontrò anzitutto all' autopsia anastomosi collaterali fra porta, vene renali, cava, vene epigastriche ed emorroidarie. Il fegato non si presentò mai esangue e, appena ucciso l' animale, *Bernard* potè osservare, per la contrazione ancora presente dell' orecchietta destra, in un taglio praticato sull' organo epatico una corrente reflua di sangue dalle sovraepatiche alla porta e potè inoltre vedere fra porta e vene sovraepatiche di questi animali larghe anastomosi. Egli in base a tale osservazione concluse esistere una specie di flusso e di reflusso oscillatorio fra porta e sovraepatiche, onde — in altre parole — le materie assorbite dall'intestino potrebbero giungere al fegato per due vie, diretta ed indiretta.

Ma *Bernard* ricercò altro ancora. Egli si fece la dimanda: legata la porta, tolta cioè la sorgente di assorbimento dei materiali che dovranno dare il glicogene epatico, quest' ultimo scomparirà dal fegato? E rispose che *a priori* dovrebbe sembrare che sì. Eppure la legatura della vena porta, fatta con le accennate precauzioni, non portò negli animali sperimentati dal fisiologo francese alcun disturbo nella nutrizione generale, il che fece supporre a *Bernard* che il glicogene fosse ancora presente. Egli infatti in due cani osservati dopo due mesi dall' esperimento riscontrò nel fegato presenza di glicogene come di norma, onde concluse al riguardo ammettendo che gli alimenti i quali debbono fornire di tale sostanza la ghiandola epatica, possono avere la loro azione oltre che direttamente per la vena porta, anche indirettamente (per fenomeni più complessi) per le vene sovraepatiche.

Cl. Bernard eseguì, sugli animali così operati, altre ricerche ancora. Egli studiò se dopo la legatura della porta lo zucchero passasse più facilmente nel sangue e nelle urine. Concluse ammettendo che tale passaggio del glucosio non è un fatto assoluto; che esso è al contrario proporzionale alla massa di sostanze, amilacee o zuccherine, introdotte, giacchè egli vide quantità grandi di zucchero ingerite passare ugualmente nelle urine di animali con la vena porta occlusa o non; quantità minori invece essere nelle urine presenti solo dopo la legatura e non in animali sani.

Oré produsse in alcuni cani una lenta obliterazione della porta e vide, anche dopo un periodo di tempo relativamente lungo, la cistifellea piena di bile; onde concluse che la secrezione biliare non è influenzata dalla interruzione del circolo portale. *Oré,* inoltre, tolse ad un cane così operato la legatura dopo una settimana e lasciò in vita l'animale ancora per una ventina di giorni. All'autopsia egli vide la vena porta totalmente chiusa e trasformata in un cordone fibroso; trovò comunicazioni tra le vene meseraiche e la cava inferiore e osservò una diminuzione di volume della ghiandola epatica. La formazione poi dello zucchero nel fegato degli animali così operati continuò — a detta dell'A. — pur essendo impervia la porta.

Cl. Bernard cita, da ultimo, casi osservati dagli autori, nei quali esistevano — nell'uomo e anche nel cane — ampie comunicazioni fra porta e cava e conclude che il passaggio della vena porta nel fegato non è assolutamente necessario: riconosce doversi ricercare, per spiegare la morte (così rapida e coi fenomeni più sopra descritti) in seguito alla brusca legatura della porta in animali senza circolo collaterale di *Jacobson,* altre cause che la congestione sia pure fortissima dell'intestino, ed ammette che l'animale muoia per anemia del cervello e di altri organi.

Solowieff convintosi da alcune prime esperienze che la chiusura immediata della porta era rapidamente mortale (gli animali così operati morivano 4-22 ore dopo l'operazione) pensò di produrre — come già *Oré* e *Bernard* — una graduale trombosi di tale tronco venoso: egli legava ora la vena mesenterica superiore, ora la vena lienale. L'A. tralascia di tener conto dei casi nei quali ebbe complicanze operatorie, come ascessi, emboli, fatti peritonitici: descrive invece il reperto anatomo-patologico della ghiandola epatica dovuto alla sola occlusione della porta e consistente principalmente in fatti di atrofia e di degenerazione grassa nella cellula parenchimale dell'organo; in ispessimento delle pareti ed in restringimento del lume dei vasi sanguigni; in notevole aumento del tessuto connettivo interstiziale.

Un quadro anatomo-patologico tutto affatto diverso, *Solowieff* descrive invece pel fegato di animali nei quali la chiusura della porta fu fatta in una sol volta, mediante legatura di essa alla sua

entrata nella ghiandola epatica. In tali casi (gli animali non sopravvissero, come ho detto, oltre 22 ore) l'A. vide nel parenchima epatico rigonfiamento torbido delle cellule epiteliali, replezione vasale con infiltrati di elementi linfoidi e talora vere trombosi venose.

Solowieff così interpreta il reperto isto-patologico degli animali con lenta obliterazione portale: i capillari sanguigni cessano di riempirsi di sangue; la cellula epatica non ricevendo sangue sufficiente alla sua funzione si atrofizza o degenera; il tessuto connettivo interstiziale poi, in conseguenza di tale riduzione del parenchima dell'organo, si trova nelle condizioni più adatte a proliferare.

Ho ricordato che ad *Oré,* a *Cl. Bernard* e a *Solowieff* i cani legati in modo brusco nella vena porta non sopravvissero che poche ore. *Roger* che sperimentò pure legando tale vena nel cane vide tutti i suoi animali morire entro tre ore dall'esperimento: *Moos* invece operò conigli i quali sopravvissero da 16 a 29 ore, ma secondo *Heidenhein* l'ostruzione in questo ultimo caso doveva essere incompleta perchè a *Roger* questi animali non sopravvissero che 25 o 30 minuti.

La sintomatologia che precedeva la morte di tutti questi animali era presso che eguale a quella notata per i cani di *Bernard:* soltanto, il coniglio presentava qualche volta fenomeni convulsivi che quasi mai invece era dato notare nel cane.

Jappelli eseguì la legatura della porta negli animali senza circolo di *Jacobson* e concluse con *Bernard* che questo esperimento, se eseguito in modo brusco, produce la morte, se fatto invece gradatamente permette la vita per un tempo più o meno lungo per la formazione di un circolo collaterale. Egli ricorda le due teorie principali emesse dagli autori per spiegare la morte rapida in seguito alla brusca legatura della porta: la meccanica o idraulica (diminuita pressione arteriosa generale, anemia cerebrale) e la tossica (fatti di autointossicazione).

Jappelli, anche pel fatto che non trovò una notevole tossicità del sangue portale, negli animali che avevano subìta la legatura della porta, tale da spiegare la sintomatologia e l'esito letale degli animali operati, si mostra contrario alla teoria tossica. Egli fa più

precisamente la questione se il sangue portale sia tossico, oppure se il fegato produca delle sostanze antitossiche necessarie rispetto a determinati veleni dell' individuo. Egli propende per questa ultima ipotesi; secondo l' A. legare la porta significa togliere fuori circolo i due terzi di sostanza epatica, restando allora il terzo irrorato dai vasi dell' arteria epatica.

Schiff invece — e con lui del resto altri autori che si occuparono dell' argomento — in base a ricerche sperimentali concluse per una azione protettiva del fegato contro determinate sostanze tossiche di origine portale. Egli trovò infatti che alcuni alcaloidi iniettati nelle vene del corpo producono avvelenamenti maggiori di quello che avvenga se, nella stessa dose, si iniettano nel sistema della porta. E *Schiff* invoca appunto una autointossicazione dell' organismo per spiegare la causa della morte in seguito alla legatura di tale grosso tronco venoso.

Doyon e *Dufourt* studiarono — lo accenno di sfuggita perchè non direttamente interessante per le mie ricerche — la funzione uropoietica del fegato in seguito alla legatura dell' arteria epatica e a quella della vena porta; dalla legatura di quest' ultimo vaso non videro influenzata sensibilmente la produzione dell' urea relativamente all' azoto totale.

Castaigne e *Bender* in uno studio sperimentale sulle cause di morte dopo la legatura della vena porta conclusero (servì loro come animale d' esperimento il cane) che causa di morte, in seguito a tale atto operativo, non è l' insufficienza epatica; che la teoria dell' autointossicazione è inammissibile. Per questi autori è il forte squilibrio di circolo che uccide, è l' anemia che è mortale. E *Castaigne* e *Bender* aggiungono che si aumenta la vita agli animali così operati legando l'aorta sopra il tronco celiaco o facendo una trasfusione di sangue.

Ehrhardt vide — come già varii altri autori — morire in poche ore gli animali ai quali aveva legata la vena porta. Sperimentò anche legando una sola branca di questo vaso venoso e vide allora prodursi una atrofia del lobo corrispondente del fegato, con formazione di ascite. Secondo l' A. si ha, in altri termini, un processo analogo alla cirrosi: nel resto del fegato si avrebbero poi fenomeni di ipertrofia compensatrice.

In poche parole, sulle cause della rapida morte di un animale senza circolo collaterale di *Jacobson,* in seguito alla legatura istantanea della porta, non sono d'accordo gli autori. *Cl. Bernard* rigetta la congestione intestinale come insufficiente (così pensa anche *Tappeiner*) a spiegare tanto effetto ed ammette — come già dissi — che l'animale muoia per anemia di varii visceri ed in specie del cervello. E *Ludwig* e *Thiry* constatarono in fatti nella legatura della porta un abbassamento della pressione arteriosa: *Picard* invece è contro questa teoria mostrando come sia diversa la sintomatologia della legatura della porta e delle emorragie. *Schiff* infine ritiene che un risultato sperimentale così interessante sia la conseguenza diretta di fatti di autointossicazione.

Ho creduto bene esporre e riunire, per quanto pubblicate a varie distanze di tempo, le esperienze degli autori che negli animali legarono, semplicemente, il tronco della vena porta. Ora mi fermerò sopra un altro esperimento che, eseguito da valenti autori, sul sistema venoso in discorso, aprì nuove vie alla conoscenza della patologia della ghiandola epatica. E dicendo di questo nuovo esperimento ricorderò ancora le nuove teorie che furono emesse man mano dagli autori per spiegare i fatti riscontrati e che si risolvono poi in ipotesi — più o meno probabili — per renderci ragione dei gravi fenomeni che seguono ad un ostacolo improvviso della porta in un animale che non possegga un circolo collaterale che riunisca la porta con la vena cava inferiore.

* * *

La fistola di Eck. — *Eck* nel 1878 comunicava i primi risultati di un suo geniale esperimento consistente nel far comunicare, negli animali con circolo portale indipendente dal sistema venoso generale, per mezzo di una fistola le due vene cava e porta e nel legare quest'ultima alla sua entrata nel fegato, cioè al disopra della fistola stessa.

Degli otto cani operati in tal modo da *Eck* uno morì poco dopo l'operazione, sei vissero dai 2 ai 7 giorni e l'ultimo, che sopravviveva già da oltre due mesi all'esperimento, fuggì di laboratorio. L'A. ricercando la causa della morte dei suoi animali dice

che essa era generalmente dovuta ad infiammazione peritoneale ed a strozzamenti intestinali; esaminando la fistola alla autopsia riscontrò che essa era aperta se di diametro piuttosto rilevante (2 cm.), era chiusa da coaguli, invece, se di diametro minore (non oltre 1 cm.).

Eck accenna inoltre alla applicabilità della sua operazione nei casi di ascite da causa meccanica e dice provato che il sangue portale può passare nel circolo generale con una operazione sicura e senza danneggiare l'organismo.

Stolnikow ripetè l'operazione di *Eck* sopra sei cani che vide sopravvivere 3-6 giorni all'esperimento. L'A. non parla delle cause della morte; accenna invece ad osservazioni anatomiche fatte sugli animali operati, concludendo che il fegato era di grandezza normale, che conteneva molto sangue e che non presentava alcuna alterazione notevole nemmeno microscopicamente. Le vie biliari erano integre: la cistifellea e l'intestino contenevano bile.

Nessun altro autore si occupò della fistola di *Eck* fino al 1892, anno nel quale comparve il lavoro, veramente classico e ormai noto agli studiosi, di *Hahn*, *Massen*, *Nencki* e *Pawlow*.

I quattro russi presero le mosse dai due precedenti lavori già ricordati, di *Eck* e di *Stolnikow* e sperimentarono sopra 60 cani per studiare la causa della morte non immediata, ma a breve scadenza dall'operazione di *Eck*. Due terzi degli animali operati morirono per cause accidentali, un terzo servì di studio. Gli AA. osservarono in questi ultimi, dopo l'operazione, fenomeni nervosi caratterizzati da cambiamento di carattere (gli animali divenivano più cattivi, più ostinati), da ipereccitabilità (perfino convulsioni cloniche e toniche), da aumento del respiro, da atassie, da disturbi degli organi di senso (generico e specifici), infine da stato comatoso profondo. Poi o avveniva la morte o — talvolta — la guarigione radicale dell'animale operato, il quale però ricadeva sotto una nuova crisi nervosa giungendo fino alla morte, qualora si fosse nutrito di cibi carnei piuttosto abbondanti.

Nelle autopsie eseguite sui loro animali d'esperimento, *Hahn*, *Massen*, *Nencki* e *Pawlow* videro che quando si trattava di animali sopravvissuti, in buone condizioni nutritive, all'atto operativo l'apertura fistolare era piccolissima (l'aumento di pressione aveva

formato il circolo collaterale), mentre quando si trattava di animali morti in crisi nervosa l'apertura fistolare era piuttosto grande.

Gli AA. interpretarono i fenomeni nervosi osservati come fatti di intossicazione dipendenti da mancata funzione del fegato e, avendo riscontrato nelle urine dei loro animali acido carbamminico ed avendo con questo acido, introdotto per via gastrica, riprodotti i sintomi nervosi dei cani operati di fistola di *Eck*, conclusero spettare al fegato il compito di trasformare in urea l'acido carbamminico ed essere quindi quest' acido la causa dell' avvelenamento dell' animale in seguito alla soppressione dell' azione del fegato per la fistola cavo-portale.

Ma su tale questione chimica, così bene trattata da *Hahn* e *Nencki*, non è qui il caso di insistere oltre, per quanto essa sia importante.

Qui invece accennerò, sia pure brevemente, alle osservazioni anatomo-patologiche fatte da *Ouskow* sull' interessente argomento.

Ouskow descrisse, in seguito alla fistola di *Eck*, nel cane atrofia quasi costante e — talvolta — forte infiltrazione adiposa della ghiandola epatica: nei reni rigonfiamento torbido e — in qualche caso — piccoli globi jalini nei canalicoli urinarii.

Hahn, *Massen*, *Nencki* e *Pawlow*, i quali riportano nel loro lavoro i risultati anatomo-patologici di *Ouskow*, dicono essere logico che con la operazione di *Eck* il fegato — posto, per così dire, fuori campo — vada col tempo atrofizzandosi. Riguardo poi alle alterazioni renali sopradescritte, i quattro autori russi le ritengono dovute non alla semplice iperemia passiva della vena renale, la quale pure si osserva, ma a cause tossiche, ad irritazione di prodotti speciali anormali di metamorfosi, perchè quando l' animale con fistola di *Eck* introduceva abbondanti cibi carnei diminuiva la quantità di urina da esso eliminata e questa conteneva albume.

Queirolo, nel 1894, stabilì con altro metodo — unendo fra loro i monconi della porta e della cava precedentemente tagliati — una comunicazione diretta cavo-portale. L' A. si occupò di vedere se al fegato spettasse veramente una funzione svelenatrice: cercò a tal fine se in determinate condizioni patologiche lo siero addominale avesse tossicità maggiore degli sieri versati in altre cavità del corpo,

ma il reperto fu negativo; osservò se negli animali così operati si avessero sintomi di avvelenamento e se vi fosse una maggiore tossicità delle loro urine, ma ebbe ancora risultati negativi. *Queirolo* pensò invece che alle pareti intestinali (epitelii) spettassero i fenomeni di svelenamento dei veleni intestinali.

Murri obiettò — in una lunga polemica — a *Queirolo* che oltre il rene altri organi ancora possono aiutare lo svelenamento dell' organismo e disse che il resultato negativo dell' esperimento non lascia concludere nulla, come nulla, del resto, avrebbe lasciato concludere al riguardo un reperto positivo. Giacchè allora la causa, secondo *Murri*, di supposti disordini trovati avrebbe potuto attribuirsi o all' impedimento opposto al sangue proveniente dall' intestino, oppure a quello opposto agli altri confluenti della porta.

Magnanimi studiò il comportamento del ricambio azotato in seguito all' innesto della vena porta nella cava e trovò che in tali condizioni di esperimento le urine presentano una diminuzione dell' urea e dell' azoto totale, un aumento invece di ammoniaca.

Bielka escluse in alcuni cani il circolo della porta con una operazione presso che uguale a quella di *Queirolo*. Di 14 cani operati l' A. ne vide appena uno superare il 20° giorno di vita: gli altri morirono quasi tutti 12 ore dopo l' esperimento. L' unico cane sopravvissuto era deperito nella nutrizione ma — dice *Bielka* — sopportava la dieta carnea.

Furgiuele portò una modificazione al processo *Queirolo;* processo che ad *Isaia* diede risultati non interpretabili per fatti di intossicazione: tale ultimo autore notò, soltanto, nelle urine scarsa quantità di urea ed aumento degli eteri solfoconiugati.

Serio-Basile eseguì l'innesto della vena porta nella cava inferiore in dieci cani, in sette dei quali con buon risultato. Egli concluse che l'animale può sopravvivere alla fistola purchè non si cibi di carne.

Bozzi in un primo lavoro (1898) studiò le alterazioni anatomo-patologiche nei cani operati di fistola di *Eck: De Filippi* portò nell' argomento il contributo chimico.

Bozzi, ricordata la tossicità riscontrata dagli autori nelle urine in seguito a malattie epatiche e ad esperimenti nei quali — legatura della porta, fistola di *Eck* — il fegato è posto, per così dire,

fuori funzione, studiò appunto il comportamento del rene in seguito ad una insufficienza epatica relativa artificialmente prodotta (fistola di *Eck*). Egli estese inoltre le sue ricerche istopatologiche agli altri visceri dell'organismo. L'A. sperimentò su cani nei quali notò un quadro di intossicazione non in tutto corrispondente a quello osservato da *Hahn*, *Massen*, *Nencki* e *Pawlow*.

Bozzi trovò alla autopsia quasi costantemente beante la apertura cavo-portale e non stabilitosi il circolo portale collaterale. Egli riscontrò nel fegato degenerazione grassa e, nei casi di maggior durata dell'esperimento, leggiero aumento del connettivo peri-sovraepatico: nel rene quasi unicamente alterazioni acute (necrosi, rigonfiamento torbido e degenerazione grassa delle cellule epiteliali) e quindi prodotte da improvviso scompenso: nella milza grasso negli spazi pericorpuscolari. E l'A. concluse:

1° ammettendo l'importanza del fegato come organo protettore specie contro i veleni intestinali, non bastando allo scopo l'epitelio intestinale (*Queirolo*);

2° dimostrando la possibilità di alterazioni renali acute secondarie ad una insufficienza epatica primitiva;

3° ricordando che le alterazioni di insufficienza renale riscontrate non hanno nessuna nota caratteristica; sono invece simili a quelle che si osservano in varie intossicazioni generali dell'organismo.

Bozzi in un secondo lavoro (1900) eseguì numerose ricerche sperimentali dirette a studiare i rapporti possibili fra intestino, fegato e reni. Confrontando le alterazioni anatomo-patologiche riscontrate nei cani operati di fistola di *Eck* e morti per intossicazione carnea con quelle riscontrate nell'uomo in clinica nei casi di nefrite postoperatoria seguiti da morte, nacque all'A. il sospetto trattarsi anche in questi ultimi di intossicazioni. Si trattava di vedere la parte che in ciò avrebbe avuto lo stato del fegato.

Bozzi riprodusse a tal fine nei cani con fistola di *Eck* quelle turbe intestinali — sperimentava legando il crasso poco sotto il cieco — che clinicamente paiono mettersi in rapporto con le nefriti postoperatorie.

Risultò da tali esperimenti:

1° che i cani operati da fistola di *Eck* erano meno resistenti dei controlli alla occlusione intestinale;

2° che in essi si sviluppavano più facilmente in seguito a ciò fatti di nefrite acuta parenchimatosa;

3° che mentre la reazione dell'indacano era più marcata nei controlli, quella invece dell'urobilina era più spiccata nei cani operati di fistola di *Eck*.

Dal reperto poi anatomo-patologico di tali esperimenti risultò che nei cani operati di fistola di *Eck* e di legatura del grosso intestino si ebbe una vera degenerazione grassa piuttosto estesa della cellula epatica, nei controlli invece un semplice aumento del grasso che anche normalmente si deposita nell'organo: nel rene dei primi animali d'esperimento furono notate gravi lesioni parenchimali, nei controlli invece non furono rinvenute vere lesioni: nella milza nessuna alterazione notevole mai.

Bozzi concluse, al riguardo, paragonando il reperto dei cani operati di fistola di *Eck* e di legatura intestinale a quello degli operati di sola fistola di *Eck* e morti in seguito ad ingestione di cibi carnei: in entrambi i casi — egli dice — si hanno, in una parola, fatti tossici.

Da ultimo, *Salaskin* e *Zaleski*, confrontando esperienze eseguite con la sola fistola di *Eck* ed altre nelle quali detta fistola era seguita dalla estirpazione del fegato, conclusero che nella prima serie di esperimenti — soppressione parziale della ghiandola epatica — si avrebbe un intossicamento da carbammato d'ammonio (urine alcaline), nella seconda invece — soppressione totale delle funzioni epatiche — fatti di intossicamento acido (urine acide).

* * *

L'obliterazione della vena porta nell'uomo e le alterazioni che essa produce nella ghiandola epatica. — Le osservazioni anatomo-patologiche degli autori sul fegato di cadaveri umani che presentavano occlusione (trombosi) della vena porta sono andate, specie in questi ultimi tempi, aumentando: io accennerò ad alcune — le principali — di esse, a complemento della letteratura sull'interessante argomento della obliterazione della vena porta.

Se vogliamo tralasciare le vecchie osservazioni di *Oré* e di *Gintrac* (1856) nelle quali sono descritti casi, nell'uomo, di occlu-

sione della vena porta senza alterazioni nella importante funzione epatica della secrezione biliare, noi troviamo già nel lavoro di *Botkin* (1864) ed in quelli più recenti di *Köhler*, di *Bermant*, di *Fabris* e di altri un contributo anatomo-patologico sull'argomento.

La maggior parte degli autori è d'avviso che, se in un cadavere si trova trombosi della vena porta insieme a cirrosi epatica, la trombosi è dipendente dalla cirrosi: osservazioni invece di *Botkin* e di altri parlano a favore dello sviluppo di una cirrosi epatica come conseguenza della trombosi della vena porta.

Köhler descrive alcuni casi di obliterazione dei rami della porta, ne discute la genesi, se siano cioè dovuti a fatti di trombosi o di embolia, e ne riporta i reperti microscopici. Da questi ultimi risultano da un lato formazioni di specie di infarti emorragici ed infiltrazione grassa del fegato con focolai multipli cianotici-atrofici (1° stadio di *Köhler*), dall'altro fatti atrofici e pigmentarii della cellula epatica accompagnati da proliferazione del tessuto connettivo interstiziale e da vere cicatrici connettivali (2° stadio dello stesso autore).

Bermant riporta un caso di obliterazione del ramo destro della vena porta (per compressione di un grosso nodo neoplastico dell'ilo epatico), accompagnata da atrofia fortissima del lobo epatico corrispondente. Egli ritiene verosimile che l'obliterazione del ramo portale sia avvenuta gradatamente — mentre pensa invece che nei casi di *Köhler* sia stata piuttosto acuta — ed in conseguenza per *Bermant* l'atrofia del lobo destro del fegato sarebbe avvenuta pure lentamente e senza infarto emorragico. I fatti riscontrati dall'A. al microscopio consistono in diminuzione (atrofia, degenerazione grassa) del parenchima epatico ed in iperplasia connettivale molto forte nel lobo destro, appena accentuata — ma però presente — in quello sinistro della ghiandola epatica. *Bermant* fa osservare che l'arteria epatica era nel caso accennato integra e conclude che la obliterazione della porta basta di per sè a produrre una atrofia epatica.

Fabris — in un lavoro recente — distingue una occlusione (trombosi) delle sovraepatiche secondaria ad altro processo fondamentale ed una che si sviluppa come malattia a sè o per alterazioni del sistema venoso sovraepatico stesso o per alterazioni fetali. Descrive un caso di quest'ultima forma (congenita), nel quale la stasi

epatica, divenuto col crescere dell'età sufficiente il circolo collaterale, andò sempre aumentando fino a dare trombosi consecutive sovraepatiche e poi portali. Stasi epatica, infiltrazione emorragica diffusa, atrofia della cellula epatica, proliferazione del tessuto connettivo interstiziale e dei vasi biliari: queste le alterazioni che non ad un tratto ma lentamente si erano andate formando nel caso di *Fabris*.

* * *

Tentativi di deviazione chirurgica del sangue portale impedito nel suo circolo normale: risultati clinici e sperimentali. — Da ultimo non sarà qui inutile il ricordare come i chirurghi abbiano tentato, con varii metodi, la deviazione del sangue della vena porta nei casi in cui il circolo di questa fosse, per varie cause, impedito.

Anzi alcuni autori sperimentarono su grossi cani combinando l'obliterazione della porta con tentativi di deviazione del sangue portale, studiando, anche sotto l'aspetto anatomo-patologico, gli effetti di tali atti operativi.

Talma cercò nelle vene omentali una via collaterale al sangue del circolo portale ostacolato, nell'uomo, e propose allo scopo — cosa ormai nota a tutti gli studiosi — per la formazione delle nuove vie di scarico la fissazione dell'omento al peritoneo parietale.

Morison eseguì con buon risultato l'operazione di *Talma:* dell'argomento si occuparono pure in seguito *Bozzolo* e *Carle.*

Tillmann portò l'esperimento sul cane. In una prima serie di esperienze egli eseguì solo la legatura della porta o del grosso tronco meseraico: gli animali morirono tutti. In una seconda serie formò una tasca disseccando il peritoneo dalla parete anteriore dell'addome ed in essa fissò l'omento: dopo otto giorni legò la meseraica e in terzo tempo la porta. Il cane così operato ebbe enterroragie ma poi guarì e, sacrificato dopo tre mesi, diede a vedere la meseraica trasformata in un cordone fibroso, la porta ridotta a un sottile canale, nel fegato numerose zolle adipose e le vene addominali parietali dilatate e comunicanti con le epiplooiche.

Pascale, provocate forti aderenze fra pareti addominali ed epi-

ploon, riuscì a legare la cava inferiore senza che l'animale morisse.

Kustnelzow, studiando gli effetti degli ostacoli nel circolo portale, richiamò l'attenzione sulla dilatazione delle piccole vie collaterali preesistenti e sulla formazione di nuove.

Schiassi ha proposto un suo metodo di deviazione chirurgica del sangue della vena porta, consistente nella fissazione del lembo epiplooico fra i muscoli e il peritoneo e non fra la pelle e i muscoli, come hanno fatto quasi tutti i chirurghi che praticarono tale atto operativo. Con tale metodo, esso dice, è evitato il pericolo successivo della formazione di un'ernia e si mettono a più diretto rapporto i vasi mesenterici con le origini — situate appunto nello strato sottomuscolare — delle vene mammarie interne ed epigastriche.

Monari si propose di condurre il sangue, nella stasi portale da cause extraepatiche, non nel circolo venoso generale (operazione di *Talma*) ma direttamente al fegato.

L'operazione di *Monari* — già ideata ma non eseguita da *Rolleston* e *Turner* — consiste nel formare in primo tempo la fistola di *Eck*, molto piccola; nel fissare poscia, dopo un certo periodo di tempo, l'omento alle pareti addominali e, dopo aver strofinato il fegato e distaccata la cistifellea, al fegato stesso così cruentato. I cani superarono tali atti operativi. Dopo una dieta carnea alcuni di di essi morirono in coma: il reperto necroscopico fece vedere, oltre aderenze fra epiploon, pareti addominali e ghiandola epatica, una intensa degenerazione grassa di quest'ultima e congestione e fatti emorragici nei reni. Gli altri animali invece sopravvissero e furono sacrificati a varie distanze di tempo: in essi nessuna alterazione fu dato osservare nei visceri, nemmeno nel fegato, ed il circolo omentale fu visto comunicare con alcune vene nell'interno del parenchima epatico, fatto questo importante il quale spiega — dice l'A. — la mancata comparsa dei noti disordini tossici.

Bunge, infine, che eseguì l'operazione di *Talma*, accenna, fra gli inconvenienti di tale atto operativo, a stati convulsivi attribuiti da *Nencki* a una saturazione del sangue per acido carbamminico; stati convulsivi che — a detta dell'autore — si hanno più facilmente con l'uso di cibi carnei.

PARTE SECONDA.

Io ho preferito nelle mie esperienze ostacolare — mediante legatura — il circolo portale negli animali aventi il sistema venoso di *Jacobson*, giacchè è noto come in essi l'obliterazione della porta sia compatibile con la vita per la presenza di un circolo collaterale formato da branche mesenteriche della porta le quali comunicano direttamente con le vene renali e, per mezzo di queste, con la cava inferiore.

Scopo di tali esperienze fu per me quello di studiare se e quali alterazioni anatomiche e funzionali si avessero in seguito ad un ostacolo completo e rapido del circolo portale in animali nei quali già normalmente una parte del sangue proveniente dall'intestino, passa nel circolo venoso generale senza attraversare direttamente la ghiandola epatica.

Fra gli animali con circolo di *Jacobson* io scelsi dapprima il piccione. Se nonchè dovetti rinunciare ben presto a questi animali d'esperimento, come quelli che — per ragioni che dirò subito — mal si prestavano alle mie ricerche.

La legatura della porta in fatti rappresenta, per la tecnica stessa occorrente in tale atto operativo, per il tempo relativamente non breve dell'esperimento e per le emorragie quasi inevitabili nelle lacerazioni necessarie per la dissociazione dei grossi vasi dell'ilo epatico, da un lato uno shok traumatico non lieve, dall'altro una perdita di sangue troppo forte per i piccoli animali da esperimento.

E fu appunto, ora per shok operatorio, ora per fatti emorragici intraperitoneali provenienti da lacerazione dei piccoli vasi del connettivo che unisce gli elementi dell'ilo del fegato e anche — talvolta — da lacerazioni del parenchima epatico nelle vicinanze dell'ilo medesimo, che questi miei primi animali operati venivano a morte, generalmente poche ore dopo l'atto operativo.

Io dovevo eliminare anzitutto queste cause di errore, onde pensai di sperimentare su animali i quali — come l'anatra e il tacchino — fossero più resistenti a possibili perdite emorragiche e al trauma operatorio certamente non lieve.

Non portai l'esperimento sul pollo giacchè questo, per la lunghezza rilevante dello sterno e la conseguente brevità dell'addome, mal si presta a dare un campo operatorio sufficientemente ampio per l'esecuzione della legatura della porta alla sua entrata nella ghiandola epatica.

Nei grossi animali anzidetti con circolo venoso di *Jacobson* ho eseguito l'operazione seguendo il metodo indicato da *Cl. Bernard.*

Sul lato destro dell'addome, subito sotto i muscoli pettorali, praticavo una incisione obliqua lungo il margine inferiore dello sterno. Aperta la cavità addominale, un assistente mi spostava — uncinandolo — lo sterno in alto e — colle dita — il fegato a destra ed in alto e lo stomaco in basso e a sinistra. Mi appariva allora l'ilo del fegato: con una sonda ottusa isolavo da prima la cistefellea e il coledoco che spostavo a destra, poi l'arteria epatica che portavo verso sinistra. Restava così isolato il grosso tronco della vena porta, aderente solo posteriormente con le parti vicine. Cercavo di vincere queste ultime resistenze e, subito sotto la faccia inferiore del fegato, passavo dietro il tronco portale, con un *Dechamps*, un filo di seta, che allacciavo solo dopo essermi assicurato che la legatura sarebbe caduta centralmente alle radici mesenteriche, spleniche e pancreatico-duodenali della porta. Stretto il laccio, vedevo rigonfiarsi fortemente la vena sotto la legatura, nei suoi rami di origine: accasciarsi invece centralmente. Il ramo di origine gastrica della porta non potè essere compreso nella legatura per le sue condizioni anatomiche; in quanto cioè esso è troppo in intimo contatto con la faccia inferiore del fegato cui manda, anche prima di unirsi al grosso tronco portale, direttamente alcune diramazioni secondarie. La legatura al di là del ramo gastrico porterebbe a lacerazioni tali del parenchima epatico da compromettere l'esito dell'esperimento.

Ho diviso le mie esperienze in quattro gruppi. In un primo ho posto le osservazioni fatte su animali, ai quali avevo legata la vena porta, non oltre 15 giorni dalla legatura; in un secondo ed in un terzo ancora animali con vena porta legata, ma osservati rispettivamente ad un mese e oltre i 60 giorni dall'esperimento; nell'ultimo animali con legatura della vena porta ed inoculati —

in peritoneo, in vena mesenterica — con culture di *bacterium coli* isolato da un animale della stessa specie.

Quest' ultimo gruppo di esperienze instituii allo scopo di vedere se e quali differenze di alterazioni si avessero e di funzione e di struttura degli organi addominali (in ispecie del fegato), in seguito ad una infezione colibacillare sperimentale in animali con e senza legatura del grosso tronco portale.

A tal fine io isolai da un' anatra (animale XI) il *bacterium coli* virulentato eseguendo la legatura del grosso intestino poco sopra la cloaca. È noto in fatti come nell' occlusione intestinale questo germe aumenti di virulenza e possa provocare — per le sue tossine e per la sua stessa presenza — localmente fatti peritonici, per via ematogena varie alterazioni dell' organismo.

L' animale venne a morte dieci giorni dopo l' esperimento. Aperta la cavità addominale e non avendo trovato essudato intraperitoneale, con tutte le dovute regole dell' asepsi prelevai il contenuto dell' intestino al disopra della legatura e ne feci seminagioni in brodo lattosato contenente carbonato di calcio, in agar semplice ed in agar glicerinato.

Aperto il cavo toracico estrassi, sempre con le dovute regole, sangue dal cuore e ne feci seminagioni negli stessi mezzi nutritivi.

Queste ultime culture rimasero sterili, mentre nelle prime osservai lo sviluppo di un germe che aveva i caratteri morfologici del *bacterium coli* ma che si trovava però associato a un bacillo lungo e sottile che era, con tutta probabilità, il *bacillus subtilis.*

Il *bacterim coli* era nei primi mezzi seminati in forte prevalenza ed io ottenni presto il suo completo isolamento in piastre di gelatina.

Riportai allora in varii terreni nutritivi (brodo semplice e lattosato, agar semplice e glicerinato) il germe isolato.

L' esame morfologico e i caratteri biologici (coagulazione del latte, produzione di gas nei mezzi nutritivi, reazione dell' indolo) di esso mi diedero la certezza che avevo isolato il colibacillo.

Eseguii con quest' ultimo iniezioni nel cavo peritoneale di animali che avevano avuta, o no, precedentemente la legatura della vena porta, ma siccome questi superarono tutti indistintamente l' infezione colibacillare e alla distanza di 15 giorni erano in buone condizioni di salute (dovevano aver acquisita una certa immunità

verso tale infezione), così io mi accinsi allora ad eseguire in essi una seconda iniezione di colibacillo direttamente in un ramo mesenterico della vena porta. Dopo 5 giorni ancora, gli animali — che erano alquanto deperiti nella loro nutrizione, ma che sembravano però aver tutti superata anche la seconda iniezione colibacillare — furono da me sacrificati per l'esame istopatologico dei visceri.

Non occorre ch'io dica come in tutte queste esperienze io abbia scrupolosamente seguite quelle regole generali dell'asepsi, le quali rappresentano la prima condizione necessaria per la buona riuscita di qualunque lavoro sperimentale.

Tutti i miei animali (operati e controlli) venivano cibati ugualmente (con grano ed erbe) e ad eguali distanze di tempo (12 ore esattamente) dal cibo venivano sacrificati per l'osservazione.

* * *

Riassunto delle esperienze.

Gruppo I. — *Animali con legatura della vena porta. Osservazioni fatte non oltre 15 giorni dalla legatura.*

Animale I (anatra). — *Controllo.* — L'animale che serve per controllo fu tenuto nelle stesse condizioni di vita e di ambiente degli sperimentati.

Animale II (anatra). — Si è eseguita la *legatura della porta* al disopra delle mesenteriche e di un piccolo ramo sottile (lo splenico). Nella dissociazione dei grossi vasi dell'ilo si ha, non da questi ma da piccoli vasi del connettivo dell'ilo e dal parenchima epatico circostante, emorragia piuttosto abbondante che pare frenata con compresse di garza. — L'animale morì dopo 24 ore.

Animale III (anatra). — La *legatura della porta* è stata eseguita il più in alto possibile tanto che oltre i rami mesenterici, splenici e pancreatico-duodenali qui si è in essa compreso anche un ramo gastrico (l'inferiore). Anche qui nella dissociazione dell'ilo si ebbe emorragia non lieve che venne però frenata: soltanto l'animale dovette per ciò restare un tempo relativamente lungo sotto l'operazione. — L'animale fu ucciso dopo 7 giorni.

Animale IV (anatra). — La *legatura della porta* è caduta centralmente a tutti i suoi rami di origine, all'infuori del gastrico che,

per le ragioni note, non può essere compreso nella legatura. L' emorragia, che — più o meno grave — è presso che inevitabile nella dissociazione dell' ilo, fu qui abbastanza rilevante, provenendo anche da una piccola lacerazione prodottasi, nelle manualità di tecnica, nella milza, ma venne prontamente frenata e l' animale rimase poco tempo sotto l' operazione. — L' animale fu ucciso dopo 15 giorni.

Gruppo II. — *Animali con legatura della vena porta. Osservazioni dopo 30 giorni dalla legatura.*

Animale V (tacchino). — *Controllo.* — L' animale fu tenuto nelle identiche condizioni di cibo e di ambiente degli sperimentati, servendo di controllo.

Animale VI (tacchino). — In questo animale la *legatura della porta* riesce più difficile che nelle anatre in quanto lo sterno si protende più in basso e il fegato, e conseguentemente l' ilo, è più in alto e quindi meno facilmente raggiungibile. È stata legata la porta il più vicino possibile al fegato: certo centralmente ai suoi rami mesenterici, splenici e pancreatici. L' emorragia dell' ilo — che non fu grave — venne prontamente frenata. — L' animale fu ucciso dopo 30 giorni.

Animale VII (tacchino). — La *legatura della porta* presentò qui pure le difficoltà rilevate per l' animale antecedente. L' emorragia nel dissociare l' ilo non fu lieve: venne però presto frenata. Non fu possibile precisare bene il punto in cui cadde il laccio nella porta ma, tenuto conto del fatto che la vena rigonfiatasi sotto la legatura, si accasciò subito e totalmente nella parte centrale, si può ritenere che anche in questo animale sieno stati compresi i soliti grossi tronchi venosi. — L' animale fu ucciso dopo 30 giorni.

Gruppo III. — *Animali con legatura della vena porta. Osservazioni fatte dopo 60 e più giorni dalla legatura.*

Animale VIII (anatra). — La *legatura della porta* cadde in questo animale il più in alto possibile: soltanto il ramo gastrico non fu compreso nella allacciatura. Lievissima l' emorragia dall' ilo, forte invece dalle pareti addominali; l' una e l' altra però furono prontamente frenate. — L' animale fu ucciso dopo 60 giorni.

Animale IX (anatra). — Anche in questo animale la *legatura della porta* fu eseguita nel tronco venoso poco lungi dalla ghiandola epatica. A tutta prima il laccio era stato passato sotto un solo grosso ramo mesenterico ma, stringendolo, chi operava s' accorse facilmente dell' errore in quanto il tronco portale era ugualmente turgido sopra e sotto la legatura. Levato il primo laccio ne fu dato un altro — come

sopra ho detto — in punto buono. Quasi nulla l' emorragia dall' ilo. — L' animale fu ucciso dopo 70 giorni.

Animale X (anatra). — La *legatura della porta* comprese tutti i suoi rami, meno il gastrico. L' emorragia fu lieve dall' ilo; abbondante invece, ma presto frenata, dalle pareti muscolari dell' addome. — L' animale fu ucciso dopo 70 giorni.

GRUPPO IV. — *Animali, con e senza legatura della vena porta, inoculati in peritoneo ed in vena mesenterica con culture di* bacterium coli *isolato da un animale della stessa specie.*

Animale XI (anatra). — Si è eseguita la *legatura del grosso intestino poco sopra la cloaca*, mediante una sottile striscia di garza, per via peritoneale. L' animale dal giorno dell' esperimento non si cibò affatto, bevve soltanto e venne a morte dopo una diecina di giorni. L' esperimento servì per isolare — come già fu detto — il *bacterium coli* virulentato, dall' intestino di questo animale. — L' animale è morto dopo 10 giorni.

Animale XII (anatra). — Si è eseguita l' *inoculazione intraperitoneale di cc. 1 e mezzo di cultura di* bacterium coli *(dall' anatra)* in brodo semplice. Dopo 15 giorni si è eseguita una seconda *inoculazione, in una vena mesenterica, di tre quarti di cc. della stessa cultura.* — L' animale fu ucciso dopo 20 giorni dalla inoculazione intraperitoneale e dopo 5 da quella mesenterica.

Animale XIII (anatra). — Si è eseguita la *legatura della porta*, centralmente a tutti i suoi rami di origine, meno il gastrico. Nessuna emorragia nella dissociazione dell' ilo epatico. Dopo 30 giorni si è fatta la *inoculazione intraperitoneale di cc. 1 e mezzo di cultura di* bacterium coli *(dall' anatra) in brodo semplice* e dopo altri 15 giorni si è fatta una seconda *inoculazione, in una vena mesenterica, di tre quarti di cc. della stessa cultura.* — L' animale fu ucciso dopo 50 giorni dalla legatura della porta: dopo 20 dalla inoculazione intraperitoneale e dopo 5 da quella mesenterica.

Animale XIV (anatra). — Ancora la *legatura della porta*, con la solita tecnica e con buon risultato. Dopo 40 giorni ancora l' *inoculazione intraperitoneale di cc. 1 e mezzo di cultura di* bacterium coli *(dall' anatra) in brodo semplice* e dopo altri 15 giorni seconda *inoculazione, in una vena mesenterica, di tre quarti di cc. della stessa cultura.* L' animale fu ucciso dopo 60 giorni dalla legatura della porta: dopo 20 giorni dalla inoculazione intraperitoneale e dopo 5 da quella mesenterica.

* * *

Degli animali che furono in tal modo per me oggetto di esperimento io mi sono servito facendo in primo luogo

A) uno studio anatomo-patologico dei visceri dell' addome e più particolarmente del fegato, del rene, dell' intestino, della milza e del pancreas; in secondo luogo

B) uno studio della funzionalità della ghiandola epatica in rapporto al quantitativo del glicogene riscontrato nel fegato.

Ho creduto bene di aggiungere allo studio anatomico quello chimico, della glicogenesi epatica, perchè anzi tutto ricerche sistematiche su questa in animali con vena porta legata non erano, che io mi sappia, ancora state fatte (le osservazioni di *Oré* e di *Bernard* si riferiscono a qualche esperimento isolato), poi perchè è troppo nota l' importanza di essa tanto che *Bernard* disse che lò studio della glicogenesi epatica non solo serve per giudicare dello stato di funzionalità del fegato, ma ò anche in rapporto con lo stato di nutrizione generale di tutto l' organismo.

* * *

A) *Reperto anatomo-patologico dei varii animali sperimentati.* — Non avendo mai riscontrato alcun fatto degno di nota nel torace e nel cranio, tralascio senz' altro di descrivere gli organi contenuti in queste cavità. Mi limiterò quindi al solo cavo addominale.

Premetto che fissai i pezzi dei varii visceri in alcool, in soluzione satura di sublimato, in liquido di *Zenker*, eseguendo varii metodi di colorazione: in liquido di *Flemming* colorando con una soluzione di saffranina in acqua di anilina e trattando poscia le sezioni con una miscela a parti uguali di soluzioni alcooliche sature di tropeolina e di *wasser blau*. Il metodo di *Löffler* (colorazione col bleu di metilene) mi servì, in fine, per la ricerca, nei pezzi prelevati da alcuni dei miei animali e fissati in alcool, del colibacillo.

Gruppo I. — *Animale I* (anatra). — *Controllo*. — *Esame macroscopico*. — *Fegato* di colorito rossastro, ricco di sangue. La *cistifellea* contiene bile. *Reni* piuttosto congesti. L' *ansa di Jacobson* è ben visibile. Nessuna particolarità degna di nota.

Esame microscopico. — *Fegato.* — La cellula epatica non è alterata: nel suo interno si notano numerosi piccoli granuli giallo-verdastri di pigmento biliare. Le grosse vie venose e anche le piccole inter- ed intralobulari contengono parecchi elementi sanguigni rossi. Qua e là negli interstizii si notano veri follicoli linfatici costituiti da ammassi di linfociti, a contorni netti e presentanti talora nel loro spessore un vaso arterioso centrale o periferico. Tali ammassi linfoidi si notano in questo fegato e in tutti gli altri che verrò descrivendo: su essi — che in questi animali in tale sede normalmente si osservano — credo inutile ritornare.

Reni. — L'epitelio dei tubuli uriniferi si presenta a contorni netti: l'orletto cellulare verso il margine libero è — specie nei preparati trattati col metodo di *Flemming* — ben evidente.

I glomeruli sono integri. L'iniezione vasale venosa è piuttosto intensa, specie nei piccoli vasi.

Intestino. — Numerose le cellule caliciformi delle ghiandole tubulari. Qualche cariocinesi negli sfondati ghiandolari. Subito sotto lo sierosa peritoneale si osservano alcune grosse vene piene di sangue.

Milza. — Piuttosto abbondanti gli eritrociti nella polpa: qua e là si notano inoltre piccoli ammassi irregolari di pigmento ematico. Nulla di notevole nei follicoli che hanno contorni ben netti.

Pancreas. — Nessun fatto degno di nota.

GRUPPO I. — *Animale II* (anatra). — *Osservazione dopo 24 ore dalla legatura della vena porta.* — *Esame macroscopico.* — *Fegato* di colorito giallastro, specie nel lobo destro. È di consistenza molliccia e facilmente lacerabile. *Vie biliari* integre. *Reni* congesti, con chiazze di colorito tendente al giallastro. *Intestino* e *milza* pure congesti. La vena porta in corrispondenza del laccio è trombizzata.

Esame microscopico. — *Fegato.* — Nell'interno delle cellule epatiche si notano, col metodo di *Flemming*, numerose gocciole di grasso, intensamente colorite in nero dall'acido osmico, di grandezze varie ma prevalentemente piuttosto rilevanti. Il pigmento biliare nella cellula epatica sembra alquanto aumentato. L'iniezione vasale nelle grosse vie venose intraepatiche e nelle più piccole, inter- ed intralobulari, è un po' superiore alla norma.

Reni. — Col metodo di *Flemming* si notano come nel fegato — però in minor quantità — alcune gocciole nerastre di grasso, sparse irregolarmente in prevalenza nelle cellule epiteliali e anche negli interstizii. L'iniezione venosa è piuttosto intensa.

Intestino. — Le gocciole di grasso notate pel fegato e pei reni

sono evidenti anche nell'intestino, però a zone isolate; hanno sede nella mucosa e perfino nella muscolare, più spesso però nelle cellule epiteliali delle ghiandole: queste ultime non presentano altra alterazione notevole. Esiste una forte replezione dei grossi vasi venosi sottoperitoneali, dei medî e piccoli intramuscolari e di quelli della mucosa.

Milza. — Abbondanti gli eritrociti nella polpa. I grossi vasi venosi dell'organo sono fortemente iniettati.

Pancreas. — Qua e là si notano alcune zone necrotiche, che non prendono più le ordinarie colorazioni, a contorni irregolari. Inoltre si osservano, in ordine sparso, numerose gocciole adipose piuttosto grandi a sede ora parenchimale ora interstiziale. L'iniezione vasale dell'organo è piuttosto forte.

Gruppo I. — *Animale III* (anatra). — *Osservazione dopo 7 giorni dalla legatura della vena porta.* — *Esame macroscopico.* — Nel cavo peritoneale si notano aderenze fra stomaco, fegato ed anse intestinali. *Fegato.* Presenta qua e là chiazze di un colorito tendente al giallastro. L'organo è più molle del normale e facilmente lacerabile. La *cistifellea* contiene bile. *Reni* fortemente congesti: al taglio esce molto sangue. *Intestino* e *milza* si presentano pure con abbondante contenuto sanguigno. La *vena porta* è trombizzata in corrispondenza del laccio: il trombo è abbastanza esteso, di colorito biancastro, friabile. L'*ansa di Jacobson* è grossissima, turgida: le vene mesenteriche, le renali, la cava e anche il ramo gastrico inferiore si presentano fortemente dilatati.

Esame microscopico. — *Fegato.* — Le cellule epatiche presentano, qua e là, vere goccioline di grasso, generalmente non molto numerose ma di grandezza piuttosto rilevante. Parecchie cellule non ne contengono affatto e quelle che sono alterate ne hanno appena una o al massimo due. I granuli di pigmento biliare sono, se non più numerosi, di volume certo maggiore in confronto a quelli dell'animale I. Tutto il sistema venoso intraepatico contiene molti eritrociti, in quantità superiore alla norma.

Reni. — In entrambi i reni il fatto che spicca maggiormente si è la forte replezione vasale delle vene di grosso, di medio e di piccolo calibro. Queste ultime, site fra canalicolo e canalicolo urinifero, sembrano quasi schiacciare il tubulo epiteliale, ma anche ove tale iperemia è più intensa l'epitelio renale si presenta del tutto integro e l'orletto cellulare è egualmente ben visibile che nell'animale di controllo. Anche i glomeruli sono assai iniettati.

Intestino. — Le cellule ghiandolari non sono alterate: il loro orletto è ben evidente. Scarse le cellule caliciformi. Discreta quantità di

cariocinesi nelle cellule epiteliali. Alcuni vasi venosi della mucosa sono iniettati.

Milza. — I follicoli hanno contorni netti ma non ovunque. Intensamente iniettati i grossi vasi venosi. Abbondanti gli eritrociti; il pigmento sanguigno un po' superiore alla norma, nella polpa.

Pancreas. — L'iniezione venosa è piuttosto evidente.

Nota. — Nel *ventriglio* di questo animale si osservano gravi ed estese alterazioni dovute ad un parassita appartenente agli *elminti.*

Gruppo I. — *Animale IV* (anatra). — *Osservazione dopo 15 giorni dalla legatura della vena porta.* — *Esame macroscopico.* — Nel cavo peritoneale si notano aderenze fra fegato e peritoneo parietale, fra fegato ed anse intestinali e di queste ultime fra loro. *Fegato* a contenuto sanguigno rilevante. La *cistifellea* è ripiena di bile. *Reni* e *milza* congesti. La *mucosa intestinale* è arrossata specie nella porzione duodenale.

La *vena porta* in corrispondenza del laccio — che ancora rimane — è trasformata in un cordoncino fibroso. L'*ansa di Jacobson* spicca perchè turgida.

Esame microscopico. — *Fegato.* — La cellula epatica non presenta alterazioni rilevanti: solo in qualche punto vi si notano alcune rare goccioline di grasso. Il pigmento biliare è presso a poco in quantità normale. Discreta, forse anche superiore alla norma, non però intensissima l'iniezione venosa.

Reni. — La cellula epiteliale renale è perfettamente integra anche là dove la replezione vasale è più forte. Quest'ultima è abbastanza intensa in ogni parte dell'organo, ma i vasi però non sono eccessivamente dilatati come nell'animale III.

Intestino. — L'orlo delle cellule epiteliali è netto. Abbastanza numerose le caliciformi: scarse le cariocinesi. Discreta la replezione dei vasi venosi intramuscolari e di quelli della mucosa.

Milza. — Aumentati i globuli rossi e il pigmento ematico della polpa. Iniettati i grossi vasi venosi dell'organo.

Pancreas. — Piuttosto abbondante il sangue nei vasi venosi. Nessuna alterazione.

Gruppo II. — *Animale V* (tacchino). — *Controllo.* — *Esame macroscopico.* — *Fegato.* — In corrispondenza del margine anteriore si notano due piccole chiazze rotondeggianti di colorito giallo verdastro, le quali al taglio si vedono approfondirsi nel parenchima e sono di consistenza molliccia. *Reni.* Presentano in superficie piccole zone pallide, di un colorito tendente al giallastro. Nessun'altra alterazione, visibile macroscopicamente, negli altri visceri addominali.

Esame microscopico. — Fegato. — La cellula epatica non appare alterata. Non si osserva nel suo interno pigmento biliare se non in quantità scarsa e soltanto in qualche zona dell' organo. L' iniezione vasale è, specialmente nelle grosse vie venose intraepatiche, discreta ma non intensa. Gli ammassi linfoidi sono presenti ed hanno il solito aspetto. Preparati eseguiti in corrispondenza delle due chiazze sopradescritte mostrano in tali parti una forte proliferazione di dotti biliare e una scarsezza relativa di cellule epatiche: queste ultime però non alterate.

Reni. — Le cellule epiteliali dei canalicoli uriniferi sono per la maggior parte del parenchima renale integre: in alcune zone invece si notano in esse, col metodo di *Flemming,* piccole goccioline di grasso le quali presentano nel protoplasma cellulare una disposizione alquanto irregolare. L' iniezione dei vasi venosi è piuttosto intensa.

Intestino. — Le cellule epiteliali ghiandolari sono integre: numerose le caliciformi. Scarsa l' iniezione vasale.

Milza. — La polpa è abbastanza ricca di elementi sanguigni rossi. I grossi vasi venosi contengono discreta quantità di sangue.

Pancreas. — Nessun fatto degno di nota.

Gruppo II. — *Animali VI e VII* (tacchini). — *Osservazioni dopo 30 giorni dalla legatura della vena porta.* — Ho unito nella descrizione anatomo-patologica questi due animali che furono soggetti ad eguale esperimento e che presentarono — presso a poco — eguale reperto anatomico.

Esame macroscopico. — Nel *cavo peritoneale* di entrambi esistono aderenze fra fegato, intestino e peritoneo parietale. Il *fegato* è di colorito rossastro: contiene una discreta quantità di sangue. Nulla di notevole nelle *vie biliari. Reni* piuttosto congesti: nell' animale VII presentano in superficie alcune chiazze di un colorito rosso meno intenso. *Intestino.* La mucosa intestinale è un po' arrossata. Nel *pancreas* nessun fatto microscopico degno di nota.

Esame microscopico. — Fegato. — La cellula epatica è quasi ovunque integra. Solo in qualche piccolo tratto del parenchima epatico di questi animali si notano goccioline di grasso, molto piccole e scarse, irregolarmente disposte nell' interno delle cellule parenchimali. Il pigmento biliare nella cellula epatica è piuttosto scarso, ma quasi ovunque presente. L' iniezione delle vie venose intraepatiche è pressochè normale in alcune parti, in sensibile aumento invece in altre.

Reni. — L' epitelio renale non si presenta in alcun punto alterato: ovunque è ben visibile l' orletto cellulare. Negli interstizî — e special-

mente nei piccoli vasi venosi intercanalicolari — si nota una replezione vasale piuttosto evidente.

Intestino. — L'epitelio della mucosa intestinale è integro. Numerose le cellule caliciformi. L'iniezione vasale è pressochè normale.

Milza. — Abbondanti gli eritrociti nella polpa splenica. I grossi vasi venosi sono iniettati: in complesso però se iperemia passiva esiste, essa non è certo molto più forte del controllo V.

Pancreas. — Normale. Anche l'iniezione vasale non è molto intensa.

Gruppo III. — *Animale VIII* (anatra). — *Osservazione dopo 60 giorni dalla legatura della vena porta.* — *Esame macroscopico.* — Nel *cavo peritoneale* si nota il fegato anteriormente aderente al foglietto parietale della sierosa. Il *fegato* è di colorito rosso-brunastro: solo in qualche punto ha una tinta un po' pallida, tendente al giallastro. Le *vie biliari* appaiono integre. *Reni.* Si presentano poco congesti, sopratutto in alcune zone che appaiono pallide alla superficie dell'organo. *Intestino.* Nessuna alterazione macroscopicamente rilevabile. *Milza.* Non si presenta come di solito rosso-brunastra, ma ha una tinta rosea: al taglio non esce molto sangue. *Pancreas* di colorito grigiastro. L'*ansa di Jacobson* è, per contenuto sanguigno, pressochè normale.

Esame microscopico. — *Fegato.* — Nella cellula epatica non si osservano alterazioni rilevanti. Soltanto in alcune parti dell'organo essa presenta — nei preparati col metodo di Flemming — piccoli granuli nerastri, spesso col vero aspetto di goccioline, intensamente colorite in nero dall'acido osmico. I granuli e la goccioline sono diffusamente distribuiti a tratti di parenchima: si presentano in numero scarso e sono di volume poco rilevante. Piuttosto scarso il pigmento biliare. I grossi vasi venosi intraepatici sono ripieni di globuli rossi: i piccoli proporzionatamente presentano una replezione minore. In complesso però l'iniezione venosa intraepatica di questo animale è presso che normale. Negli interstizii nessun fatto patologico degno di nota.

Reni. — Le cellule parenchimali non presentano alcuna alterazione, l'orlo cellulare è netto. L'iniezione venosa è in molte parti normale, in altre lievemente superiore alla norma.

Intestino. — Numerose le cellule caliciformi: scarsissime le cariocinesi. Nessuna alterazione nell'epitelio; la replezione vasale non supera la norma.

Milza. — Nulla di notevole, nemmeno un aumento dei globuli sanguigni rossi.

Pancreas. — Normale.

Gruppo III. — *Animali IX e X* (anatre). — *Osservazioni dopo 70 giorni dalla legatura della vena porta.* — *Esame macroscopico.* — Nel *cavo peritoneale* le solite aderenze fra fegato, anse intestinali e peritoneo parietale. *Fegato.* Nessuna alterazione macroscopica. Il colorito è rosso-brunastro. Nulla di notevole nelle *vie biliari.*

Reni. — Non congesti, anzi in qualche punto piuttosto pallidi. Nulla di notevole nell' *intestino*, nella *milza*, nel *pancreas.*

Esame microscopico. — *Fegato.* — L'acido osmico ha tinto in nero alcuni piccoli granuli e qualche gocciolina di grasso nell'interno delle cellule epatiche. Però quest' alterazione non è certo rilevante e non si presenta diffusa a tutto l' organo. Il pigmento biliare nelle cellule epatiche è in quantità piuttosto scarsa, ma distinto, in molte zone del parenchima epatico. L' iniezione vasale è presso che normale. Il connettivo interstiziale non presenta alcun fatto notevole.

Reni. — L' epitelio renale è integro. Nessun fatto degenerativo. L' iniezione venosa non è eguale in ogni punto ma in complesso presso che normale.

Intestino. — Nessuna alterazione. Le cellule caliciformi sono abbastanza numerose. Rarissime le cariocinesi. L' iniezione venosa è normale.

Milza. — Solo in qualche punto appare in leggiero aumento il quantitativo di eritrociti della polpa, in altri invece — e sono i più — anche questo fatto non si osserva e l' organo è in tutto normale.

Pancreas. — Nessuna alterazione degna di nota.

Gruppo IV. — *Animale XI* (anatra). — *Osservazione dopo 10 giorni dalla legatura del grosso intestino sopra la cloaca.* — *Esame macroscopico.* — Aperta la *cavità peritoneale* si notano aderenze estese fra i varii visceri e specialmente delle anse intestinali tra di loro. Nessuna raccolta liquida nel peritoneo, il quale non si presenta in alcuna parte arrossato. *Intestino.* Parecchie anse sono ripiene di gas, altre di liquido verdastro. La mucosa intestinale è arrossata. Il *fegato* presenta piccole chiazze di colorito giallastro. I *reni* hanno una tinta diffusamente giallastra. La *milza* è normale per volume e per contenuto sanguigno.

Esame microscopico. — *Intestino.* — La mucosa si presenta iperemica e, qua e là, infiltrata da cellule rotonde. Nell' epitelio di notevole si osservano fatti, abbastanza estesi, di desquamazione.

Fegato. — Nei preparati fatti con colorazioni ordinarie si notano zone di parenchima nelle quali la cellula epatica si presenta rigonfia, torbida, senza nucleo: nei preparati col metodo di Flemming si no-

tano piccole ma numerose goccioline di grasso. Quest' ultima degenerazione è piuttosto grave; diffusa in quasi tutto il campo microscopico, e alle cellule epatiche ed anche all' epitelio delle vie biliari.

Reni. — Intensa e diffusa la degenerazione grassa dell' epitelio renale. Ovunque nell' epitelio dei tubuli uriniferi si notano gocciole di adipe tinte in nero dall' acido osmico, di volume vario, generalmente però piuttosto grande. Nei preparati comuni è dato spesso vedere zone di parenchima in preda a fatti di rigonfiamento granuloso.

Milza. — Di notevole soltanto un leggiero aumento di pigmento sanguigno nella polpa splenica.

GRUPPO IV. — *Animale XII* (anatra). — *Osservazione dopo 20 giorni dalla inoculazione intraperitoneale e dopo 5 da quella mesenterica di cultura in brodo di colibacillo.* · *Esame macroscopico.* — Nel *cavo peritoneale* si notano aderenze forti ed estese fra i varii visceri. Il *fegato* si presenta rossastro: qua e là ha sfumature di colorito giallo pallido. La *cistifellea* contiene bile. *Reni* e *milza* piuttosto ricchi di sangue. *Intestino* e *pancreas:* nulla di notevole. *L'ansa di Jacobson* è ben visibile, ma non turgida.

Esame microscopico. — *Fegato.* — Le cellule epatiche contengono granuli brunastri e vere goccioline adipose, di un colorito nero intenso nei preparati col metodo di Flemming, le quali sono generalmente di volume piuttosto grande, non molto numerose (generalmente una o due per cellula) e si presentano irregolarmente disposte. Abbastanza numerosi, non certo meno della norma, i granuli giallo-verdastri di pigmento biliare nell' interno della cellula epatica.

La replezione vasale è in alcuni punti presso che normale, in altri più intensa. Gli ammassi linfoidi sono ben evidenti, numerosi e — sopratutto — a contorni non netti. Negativa (col metodo di Löffler) la ricerca del colibacillo.

Reni. — Nessun fatto degenerativo dell' epitelio renale, che si presenta ovunque integro, con l' orletto cellulare ben netto. L' iniezione delle vie venose è discreta, ma non intensa, presso che normale. Negativo il reperto del colibacillo.

Intestino. — Molte le cellule caliciformi. Alcune cariocinesi. Nessuna alterazione dell' epitelio della mucosa. Iniezione vasale presso che normale.

Milza. — Il contenuto sanguigno è aumentato: gli eritrociti nella polpa sono in quantità piuttosto notevole.

I follicoli appaiono ingrossati e a contorni non sempre netti. In

essi si osservano parecchie figure cariocinetiche. Evidente col metodo di Löffler la presenza del colibacillo.

Pancreas. — Nessuna alterazione notevole.

GRUPPO IV. — *Animali XIII e XIV* (anatre). — *Osservazioni dopo 50–60 giorni dalla legatura della vena porta: dopo 20 giorni dalla inoculazione in peritoneo e dopo 5 da quella mesenterica di cultura in brodo di colibacillo.* — *Esame macroscopico.* — Aperto il *cavo peritoneale* di questi animali si notano aderenze del fegato e dell'intestino col peritoneo parietale e delle anse intestinali — queste ultime più resistenti — fra di loro.

Fegato rossastro; non presenta alterazioni rilevabili macroscopicamente. Nemmeno si notano alterazioni nelle vie biliari. *Reni* non molto congesti: in qualche punto anzi si notano, in superficie, chiazze pallide. *Milza* a contenuto sanguigno rilevante. *Intestino e pancreas.* Nulla di notevole. *L'ansa di Jacobson* è ben visibile; però non molto turgida.

Esame microscopico. — *Fegato.* — La cellula epatica è quasi ovunque integra: soltanto in qualche raro punto di questi preparati contiene nel suo interno alcune — ma piccole e scarse — goccioline adipose. Anche il pigmento biliare è, nella cellula epatica, conservato; anzi talvolta sembrerebbe in quantità superiore alla norma. L'iniezione delle vie venose, piccole e grandi, dell'organo non è ovunque uguale: ora è pressochè normale, ora invece, specialmente nelle piccole vie interne ed intralobulari, è molto intensa, forse in grado maggiore a quanto io ebbi a vedere in tutti i miei esperimenti. Numerosi gli ammassi di cellule linfoidi e spesso a contorni non netti. Negativo il reperto del *bacterium coli.*

Reni. — L'epitelio renale è intatto. L'iniezione vasale è normale. Negativo il reperto del colibacillo.

Intestino. — Numerose le caliciformi. Discreta quantità di cariocinesi nelle cellule epiteliali della mucosa, le quali sono integre. La replezione vasale è normale.

Milza. — Discretamente abbondante il contenuto sanguigno della polpa e delle grosse vie venose. I follicoli sono bene evidenti, appaiono ingrossati, mostrano figure cariocinetiche in qualche elemento cellulare e talvolta hanno contorni non netti. Col metodo di Löffler è positivo il reperto, per quanto più scarso che nell'animale XII, del *bacterium coli.*

Pancreas. — Nessuna alterazione importante.

* * *

B) *Esame quantitativo del glicogeno nel fegato dei varii animali sperimentati.* — In esperienze preliminari credetti poter bastare allo scopo la ricerca del glicogeno fatta, su sezioni di pezzi di fegato induriti in alcool, coi noti metodi di reazione e di colorazione della sostanza in discorso.

Fra i primi scelsi quello di *Langhans* (trattamento col liquido di *Lugol* e disidratazione in un miscuglio di tintura di jodio e di alcool assoluto) e quello di *Lubarsch* consistente nell' uso di una soluzione di ematossilina di *Delafield* in liquido di *Gram* ed acqua distillata (jodo-ematossilina), col quale liquido si dovrebbe avere una colorazione rosso-bleu del nucleo della cellula e la reazione giallo-brunastra del glicogeno.

Fra i metodi invece di colorazione della sostanza glicogenica provai quello di *Lubarsch*, col quale si fa una prima colorazione col carmino alcoolico di *Mayer* e una seconda con una soluzione apposita di violetto di genziana in acqua di anilina. Con tale metodo si avrebbe una colorazione rossa del nucleo cellulare e bleu-violetta del glicogeno. Tentai ancora un metodo più recente di *Fischer*, ma non credo opportuno insistere oltre su tutti questi metodi tecnici in quanto — lo dirò subito — io non ebbi mai da essi risultati veramente attendibili e sopratutto decisivi.

Io avevo d' altro lato bisogno di un esame quantitativo il più possibile preciso della sostanza che andavo cercando; onde credetti bene ricorrere al dosamento del glicogeno epatico e questo feci in parecchi degli animali sperimentati, seguendo le norme generali del processo di *Brücke* e le modificazioni apportatevi da *Külz*.

Uccidevo l' animale come già dissi, costantemente 12 ore dopo un abbondante pasto di grano ed erbe. Scelsi tale distanza di tempo dal cibo come quella che meglio si prestava a farmi riscontrare una discreta quantità di glicogeno epatico. È noto in fatti come quest' ultimo aumenti qualche ora dopo il pasto e raggiunga il suo massimo quando la digestione è terminata nell' intestino te-

nue; cioè a un dipresso, per tali animali e coi detti cibi, circa 12–14 ore dopo l' alimentazione.

Asportavo il fegato intero dall' animale e lo pesavo. Lo tagliuzzavo quindi in minuti frammenti che immergevo subito in acqua bollente (circa cc. 100-200 a seconda della grandezza dei fegati). I pezzetti venivano fatti bollire entro il liquido per 5 minuti, indi si ritiravano e, così induriti, si potevano facilmente ridurre in fine poltiglia triturandoli in un mortaio di porcellana.

La poltiglia veniva rimessa nell' acqua che aveva servito all' ebollizione dei pezzetti: ad essa altr' acqua si aggiungeva (alcalinizzata con tanta soda caustica da rendere tutta la soluzione al 2 °/₀) fino ad avere col peso dell' organo la proporzione di circa 4 di acqua ad 1 di fegato.

Poi si faceva bollire il tutto per un' ora e mezzo entro un matraccio conico molto grande giacchè, specialmente in principio, si formava spuma in quantità enorme, per cui occorreva stare in grande avvertenza nel regolare la sorgente di calore onde non avvenisse la fuoriuscita della spuma dal vaso. Mi portava qualche giovamento l' aggiunta di alcuni pezzettini di pomice per regolarizzare l' ebollizione e la produzione di spuma.

Si lasciava poscia raffreddare, quindi si acidificava alquanto con acido cloridrico e poi si aggiungeva il reattivo di *Mayer* (ioduro di potassio gr. 49, cloruro mercurico gr. 13,546 per litro) per precipitare tutte le sostanze, all' infuori del glicogeno, e specialmente le albuminoidi.

Il reattivo si aggiungeva sino a che filtrata una piccola quantità del liquido limpido sovrastante al precipitato granuloso che subito si formava, non si avesse da questa un nuovo precipitato con l' aggiunta dello stesso reattivo.

Indi si filtrava e si lavava il precipitato col reattivo stesso e si concentrava col calore a piccolo volume (circa 100 cc.).

Al liquido filtrato e raffreddato si aggiungevano tre, quattro volumi di alcool a 95°, si agitava, si lasciava in riposo per due giorni e poi si filtrava su filtro precedentemente pesato: lavato infine il precipitato con alcool per togliere dal glicogeno tutto quanto il reattivo di *Mayer*, si seccava a 100° e si pesava.

Non conviene aggiungere troppo alcool per precipitare il glicogeno giacchè se si esagera si corre il rischio di precipitare insieme al glicogeno anche altre sostanze, ad esempio il cloruro potassico che spesso si forma nel liquido di *Mayer*.

Di altri metodi non ho provato quello che si basa sulla trasformazione del glicogeno in glucosio, non dando serie garanzie di esattezza. Il metodo colorimetrico di *Goldstein* invece mi si è mostrato sufficientemente esatto e in una serie di prove instituite ho notato che esso può rilevare la differenza di circa 1 centigrammo.

Per l' identificazione del glicogeno estratto, in primo luogo usai del reattivo di *Lugol* (ioduro di potassio gr. 6, jodo gr. 2 per litro) col quale il glicogeno diede una colorazione rosso-mogano. Però onde rendere tale colorazione bene evidente ho aggiunto alla soluzione glicogenica un determinato volume di reattivo di *Lugol* e ho confrontato la colorazione prodottasi con quella ottenuta da identica quantità di reattivo in identico volume totale di acqua distillata.

In secondo luogo notai l' opalescenza della soluzione acquosa e questo osservai subito dopo la filtrazione occorrente a separare il liquido dal precipitato formato dal reattivo di *Mayer*. Questa opalescenza poi la vidi scomparire con l' aggiunta di soda caustica.

Da ultimo, il glicogeno ricavato dalle mie determinazioni non conteneva affatto glucosii non decomponendo il reattivo di *Fehling*.

Col metodo di *Brücke-Külz* adunque io eseguii il dosamento del glicogeno nel fegato di parecchi degli animali dei miei gruppi di esperienze.

Feci però (per controllo del metodo) un dosaggio preliminare del glicogeno nel fegato di un pollo in condizioni normali, tenuto a dieta eguale a quella di tutti i miei animali d' esperimento e, come essi, sacrificato dodici ore dopo il pasto.

Il quantitativo del glicogeno riscontrato nel fegato di questo animale e confrontato con quello che al riguardo dànno gli autori, mi fu prova sicura dell' esattezza dei mezzi coi quali eseguivo il metodo in discorso.

Ed ecco, senz' altro, in un quadro riassuntivo i risultati ottenuti :

Animale	Peso del fegato in gr.	Quantitativo totale di glicogeno in gr.	Quantitativo di glicogeno per cento in gr.
Pollo normale	39	1. 2244	3. 140
Animale I (anatra) normale	29	1. 2189	4. 203
Animale III (anatra) dopo 7 giorni dalla legatura della vena porta	63	4. 1285	6. 550
Animale IV (anatra) dopo 15 giorni dalla legatura della vena porta	44	3. 6468	8. 288
Animale V (tacchino) normale	93	0. 1720	0. 184
Animale VI (tacchino) dopo 30 giorni dalla legatura della vena porta	94	4. 6520	4. 948
Animale VIII (anatra) dopo 60 giorni dalla legatura della vena porta	31	0. 4985	1. 608
Animale IX (anatra) dopo 70 giorni dalla legatura della vena porta	39	4. 0177	10. 300
Animale XII (anatra) dopo 20 giorni da inoculazione in peritoneo e dopo 5 in vena mesenterica di colibacillo	26	0. 1045	0. 401
Animale XIV (anatra) dopo 60 giorni dalla legatura della vena porta; dopo 20 da inoculazione in peritoneo e dopo 5 in vena mesenterica di colibacillo	25	0. 1175	0. 470

Ricapitolazione ed interpretazione, pei varii visceri, dei reperti istopatologici e chimici ottenuti.

Dai quadri riassuntivi sovra esposti risulta chiaro come i miei animali d'esperimento sopravvissero, nella loro quasi totalità, alla legatura del tronco portale ed io li sacrificavo a varie distanze di tempo dalla operazione per quello studio istopatologico e chimico che ho già minutamente esposto e che voglio qui riassumere per la interpretazione dei fatti osservati.

A) *Fegato.* — In seguito alla legatura della vena porta negli animali con circolo di *Jacobson* si osservano anzitutto alterazioni

— per quanto lievi — del *contenuto sanguigno* della ghiandola epatica. Subito dopo la legatura la replezione delle vie venose dell' organo, che già normalmente è piuttosto abbondante, aumenta ancora (probabilmente per circolo collaterale delle vene gastriche non comprese dal laccio e specialmente per sangue refluo dalle sovraepatiche) e in evidente aumento si mantiene fin oltre la seconda settimana dalla legatura: dopo 1-2 mesi l' iniezione vasale è pure intensa ma non come nei primi giorni e finisce per ritornare presso che normale.

Il *pigmento biliare* della cellula epatica, già normalmente ben evidente, lo è ancora, e, sembra, maggiormente dopo l' interruzione del circolo portale fino ad una settimana dalla legatura; dopo 2 settimane si trova in quantitativo fisiologico e dopo maggiori periodi di tempo sembra talvolta in lieve diminuzione. Sempre poi — all' esame macroscopico — le grosse vie biliari si presentano integre e contengono bile come di norma. Alcuni anatomo-patologi parlano di un arresto della secrezione biliare in seguito alla occlusione istantanea della porta. Dalle mie ricerche invece risulta un aumento, per quanto passeggiero e dei primi giorni soltanto, del pigmento biliare nella cellula epatica in seguito a questo esperimento. Il reperto da me osservato, se pure non è un semplice fatto di variazione individuale non infrequente in questi animali, può essere dovuto o ad un aumento di produzione o ad una diminuita eliminazione di pigmento biliare. Non avendo però rinvenuto una stasi nei canalicoli biliari, mi sembra possa più probabilmente trattarsi di aumentata funzionalità, la quale ultima troverebbe, a mio parere, la sua spiegazione nella iniezione superiore alla norma dei vasi venosi intraepatici, precedentemente notata, nei primi giorni dopo la legatura.

In conclusione, la forte replezione sanguigna della ghiandola epatica per lo meno permette (se vogliamo anche lasciar stare l' aumento notato) pur nei primi giorni d' esperimento che si compia la importante funzione della secrezione biliare. E a maggiori distanze di tempo io ho notato, è vero, talvolta lievi diminuzioni (potrebbe però sempre trattarsi di variazioni individuali giacchè nel controllo V, normale, osservai al riguardo una scarsezza anche maggiore) ma mai la scomparsa del pigmento biliare dalla cellula

epatica; io ho osservato inoltre costantemente integre e ripiene di bile le grosse vie biliari: onde rimane ferma, a mio avviso, la conclusione suddetta.

Accumulo di grasso nel fegato non ebbi a riscontrare mai negli animali di controllo: ne vidi abbondante in un caso, 24 ore dopo la legatura (questo reperto però, come dirò, deve risalire a cause estranee all' esperimento); ne osservai ancora dopo una settimana ma in minori proporzioni e dopo 15-30-60-70 giorni ne rinvenni quantità progressivamente più scarse, solo in tratti di parenchima e soltanto nell' interno di qualche cellula epatica. Questi reperti di sostanza adiposa nel fegato degli animali con legatura della vena porta, essendo progressivamente decrescenti e non trovandosi accompagnati con alterazioni renali, sono a mio parere dovuti unicamente all' azione della rapida ma non continua alterazione di circolo (iperemia passiva transitoria) sulla cellula epatica. Senza entrare nella questione delle differenze fra degenerazione e infiltrazione grassa a me sembra che nel caso presente, pei caratteri morfologici del grasso (gocciole piuttosto grandi) e sopratutto per la mancanza di lesioni della cellula epatica (la quale tende a ritornare col tempo in condizioni normali), si tratti con maggior probabilità di infiltrazione.

Ho detto che l' osservazione, al riguardo, dell' animale II va diversamente interpretata. Questo animale in fatti presentava lesioni viscerali degenerative così gravi e così estese da non potere certamente ritenersi tutte come conseguenze immediate di 24 ore di legatura del grosso tronco portale. È giusto invece pensare — tenendo conto dei risultati di tutti gli altri esperimenti — che in gran parte almeno le alterazioni viscerali (compresa la forte degenerazione grassa del fegato) dovevano, per causa ignota, preesistere nell'animale in discorso, che possono però essersi aggravate per l'atto operatorio, ma non tanto per la legatura del tronco portale quanto piuttosto per gli accidenti (specie l' emorragia intraperitoneale) che seguirono questo esperimento.

Riguardo al *quantitativo di glicogeno* riscontrato nel fegato degli animali ai quali avevo legata la porta, risulta chiaro come i dosamenti mi diedero cifre che mostrano integra la glicogenesi epatica tanto nei primi giorni — in cui si ha un disturbo di cir-

colo nell' organo in discorso — quanto oltre due mesi dalla legatura, dopo il quale periodo di tempo il disturbo suddetto è scomparso.

Se non che, per interpretare alcune cifre risultanti dalla tabella che più sopra ho esposto, debbo fare a questo riguardo alcune considerazioni.

È vero che io sacrificavo i miei animali costantemente 12 ore dopo il pasto il quale era presso che eguale per ognuno di essi; ma eliminate queste rimanevano pur sempre altre cause di differenze del contenuto glicogenico indipendenti dalla legatura della porta, le variazioni — cioè — collegate alle condizioni individuali.

È così che un controllo (l'animale V) mi diede la cifra più bassa riscontrata in tutti i miei esperimenti (solo gr. 0,184 °/₀) mentre un animale della stessa specie (il VI) dopo 30 giorni dalla legatura della porta presentava 5 gr. °/₀ di glicogeno epatico. Egli è che nel controllo (V) riscontrai alterazioni delle vie biliari, frequenti in questi animali, che avranno senza dubbio influito anche sulla produzione del glicogeno nell'organo. Certamente se una diminuzione della sostanza in discorso fosse stata da me riscontrata negli animali ai quali avevo legata la vena porta, il risultato dell'esperimento non avrebbe avuto un valore assoluto; ma il fatto inverso non sposta la conclusione generale già annunziata, che cioè il glicogeno epatico non diminuisce per la legatura della porta.

Rimarrebbero soli gli animali VIII e IX nei quali la sostanza glicogena nel fegato fu dosata presso che in eguali condizioni di esperimento, cioè circa 2 mesi dopo la legatura del grosso tronco portale, e fu trovata in quantità di gr. 1,608 °/₀ nel primo, di ben oltre 10 gr. °/₀ nel secondo. Ma qui entrano in giuoco le variazioni individuali giacchè debbo appunto notare come l'anatra VIII era di razza diversa da tutte le altre che sacrificai nelle mie esperienze, più piccola, più magra, di razza domestica. Senza pretendere di dedurre da questo che esistono varie razze di anatre a varie quantità di glicogeno epatico, io credo poter affermare che anche questa eccezione non ostacola i risultati generali già esposti. Il caso anzi dell'animale III nel quale il dosamento fu fatto 7 giorni dopo la legatura della porta (nel momento quindi di maggior squilibrio di circolo nel fegato), nel quale il laccio cadde centralmente anche ad un ramo gastrico (l'inferiore) della porta, come in nessun altro

animale mi fu dato avere, e in cui furono riscontrate gravi alterazioni parassitarie del ventriglio, starebbe quasi a rappresentare una forzata condizione d'esperienza: eppure anche in quest'animale il glicogeno epatico si trovò non solo presente ma in dose superiore al 6 °/₀.

Negli interstizii dell'organo non si notò mai alcuna lesione importante: ammassi linfoidi parvicellulari esistono anche normalmente in questi animali, si presentano a contorni netti ed hanno in tutto i caratteri di veri *follicoli linfatici* simili a quelli splenici ed a quelli intestinali.

Io mi curai ancora di vedere — come risulta dalla tabella delle mie esperienze — le alterazioni del fegato (ed anche degli altri organi) di animali con legatura o non della vena porta, in seguito alla inoculazione nel peritoneo ed in una vena mesenterica di una cultura di *bacterium coli* isolato da un animale della stessa specie. L'anatra alla quale avevo legato l'intestino per esaltare la virulenza del colibacillo presentò fatti degenerativi dei visceri (compreso il fegato), ma di tali alterazioni la cagione è troppo nota per dover essere qui discussa. Nel fegato di un animale controllo al quale era stato inoculato il colibacillo in peritoneo ed in vena mesenterica ho notato, dopo 20 giorni dalla prima iniezione e dopo 5 dalla seconda, una *replezione vasale* un po'maggiore della norma, discreta *quantità di grasso* nell'interno della cellula epatica, i *follicoli* aumentati di volume, a contorni non netti e la quantità di glicogeno discesa da un normale di oltre 4 gr. °/₀ a gr. 0,401 °/₀. Due animali invece i quali dopo 25-30 e più giorni di legatura della porta erano stati inoculati con eguale quantità di *bacterium coli* e sacrificati ad eguale distanza di tempo del controllo, mi hanno dimostrato più forte ancora la *replezione vasale* del fegato, normale o di poco superiore alla norma il *pigmento biliare* nella cellula epatica, ma in quest'ultima il grasso in quantità molto minore del controllo e a tratti, in qualche cellula epatica soltanto. I *follicoli* sono pure aumentati di volume ed hanno contorni non netti. Il *quantitativo del glicogeno* dosato in uno di questi due esperimenti è pure molto diminuito (gr. 0,47 °/₀); ma non si trova disceso al disotto di quello notato nel controllo.

In conseguenza la legatura della porta non induce un *lo-*

cus minoris resistentiae nel fegato ad una infezione colibacillare ascendente per via portale. Anzi se le lesioni si possono dire più gravi nell'uno dei due casi — legatura o non della vena porta — lo sono proprio negli animali non operati, nei quali il *bacterium coli* o le sue tossine passano direttamente nel fegato e producono fatti più rilevanti di degenerazione grassa nel parenchima dell'organo, mentre in quelli con legatura della vena porta il germe viene per così dire diluito in circolo e sul fegato, agendo solo indirettamente, produce fatti degenerativi più lievi.

In entrambi i casi la tumefazione dei follicoli linfatici interstiziali della ghiandola epatica sta ad indicare una reazione dell'organismo al colibacillo: in entrambi la forte diminuzione — presso che eguale ma certo non maggiore negli animali ai quali la porta fu legata — del glicogeno epatico rappresenta l'effetto della infezione colibacillare, indipendentemente dall'ostacolo portale.

B) *Rene.* — Il reperto anatomico dei reni dei miei animali con legatura della porta fa concludere che, in seguito alla rapida occlusione del grosso tronco portale, pur dovendo passare tutto il sangue proveniente dall'intestino e dalla milza per la ghiandola renale, quest'ultima non è, nè subito dopo, nè per un periodo di tempo di oltre due mesi, affatto alterata nel suo epitelio. Nella cellula renale in fatti non si notano mai lesioni degenerative e il suo orletto verso il margine libero è costantemente ben netto. Soltanto, presentano fatti di degenerazione grassa molto accentuata gli epitelii renali dell'animale II (ma questo reperto, come già dissi, deve riconoscere altre cause) e, in piccola quantità, quelli dell'animale V che fu preso come controllo e che presentò invece, come fu visto, alterata la struttura e la glicogenesi epatica.

I due animali sopraindicati quindi non tolgono affatto valore al mio reperto, di *mancata alterazione dell'epitelio renale* in seguito alla occlusione della porta negli animali con circolo venoso cavo-portale.

La legatura della porta produce invece una *iperemia passiva* dell'organo renale molto intensa, specie nelle prime due settimane. L'iniezione è abbastanza forte — non però come nei primi giorni — anche dopo due mesi, ma tende gradatamente a ritornare normale. La ragione dell'intensità e della durata di questa iperemia passiva va evidentemente ricercata nel grave ostacolo portale. La

sua genesi quindi è facilmente comprensibile. Non è altrettanto facilmente comprensibile invece il fatto della mancata lesione renale in seguito alla ostruzione della porta, in questi animali, tanto più che nemmeno con una infezione colibacillare sperimentalmente prodotta in peritoneo e nelle radici mesenteriche si ebbe mai alcuna alterazione istologica renale negli animali operati e in quelli non operati nel grosso tronco portale.

Bisogna quindi, in una parola, ammettere che negli uccelli (nei quali già normalmente una parte del sangue venoso intestinale passa nel fegato solo indirettamente, dopo aver attraversato il rene, per mezzo del grande circolo) il parenchima renale non è alterato, a varie distanze di tempo, da un passaggio in esso di quasi tutto il sangue portale (le vene gastriche sole non vengono comprese nella legatura) e nemmeno presenta alcun fatto degenerativo nel caso in cui questo sangue proveniente dalle vene mesenteriche contenga il colibacillo. Onde — in questi limiti di esperienza e per questi animali — nessuno scompenso di un rapporto epato-renale risultò nelle mie ricerche evidente.

C) *Intestino.* — L'*epitelio della mucosa intestinale* di tutti i miei animali d'esperimento (meno quello dell'animale II che presenta fatti di degenerazione grassa i quali debbono però essere diversamente interpretati) si presenta costantemente integro. E con la legatura della porta e con l'inoculazione del colibacillo, previa o non la legatura medesima, gli epitelii delle ghiandole e di rivestimento della mucosa presentano, come normalmente, ben evidente l'orletto cellulare. Soltanto, nei primi giorni dopo l'allacciatura, si nota in essi un aumento delle cariocinesi, mentre le cellule caliciformi sono un po' meno numerose del normale. Queste ultime, oltre le due settimane, ritornano a trovarsi come in condizioni fisiologiche, cioè in numero piuttosto abbondante.

L'*iperemia passiva* di tutte le tuniche del tubo enterico è un fatto evidente solo nella prima settimana di legatura della porta: già nella seconda è appena percettibile e la replezione venosa diviene quindi uguale alla norma.

Il reperto adunque anatomo-patologico per l'intestino, in seguito alla legatura della porta, può dirsi del tutto negativo tranne una scarsa e breve iperemia passiva di esso.

Nemmeno è dato osservare negli animali infettati con *bacterium coli* (con precedente legatura, o non, della vena porta) una evidente reazione dei follicoli linfatici intestinali.

D) *Milza.* — Nella milza la legatura della vena porta produce alterazioni dovute esclusivamente ad *iperemia passiva.* Nei primi quindici giorni si nota cioè nella polpa splenica un aumento abbastanza rilevante dei globuli rossi, che già normalmente in questi animali sono però in tale sede piuttosto abbondanti, e del pigmento sanguigno, che nel controllo si ritrova invece in proporzioni abbastanza scarse. Dopo un mese — e oltre — il quantitativo dei globuli rossi ritorna uguale alla norma o, tutt'al più, soltanto in alcune zone rimane in leggiero aumento. Il pigmento sanguigno invece dopo 15 giorni ritorna come in condizioni fisiologiche.

Gli animali inoculati col colibacillo (tanto il controllo, quanto quelli precedentemente legati nella porta) presentano, oltre un aumento del contenuto sanguigno della polpa splenica, una certa tumefazione dei corpuscoli di *Malpighi*, riconoscibile dalla presenza di cariocinesi in alcuni elementi cellulari di essi e, anche, dal fatto che i contorni dei follicoli non sono più, come di norma, netti.

Quest'ultimo reperto può essere interpretato, analogamente agli ammassi linfoidi del fegato che presentano gli stessi caratteri, come una reazione dell'organismo alla infezione colibacillare, reazione che è eguale nel controllo e negli animali ai quali fu precedentemente legata la porta. Nella milza anzi riuscì positiva — contrariamente alle osservazioni sulla ghiandola epatica — la ricerca del *bacterium coli.*

L'*iperemia passiva* poi sopra notata, per quanto più intensa e di durata maggiore in confronto a quella dell'intestino, non produce alterazioni notevoli e, dopo un mese, anche a questo riguardo l'organo ritorna in condizioni presso che normali.

E) *Pancreas.* — Il pancreas in tutti i miei animali d'esperimento non presenta mai alcuna alterazione degna di nota. Le zone necrotiche e i fatti di degenerazione grassa osservati nella ghiandola pancreatica dell'animale II, come più volte ho detto, vanno diversamente interpretati: essi sono in aperto contrasto con tutti gli altri miei esperimenti.

Anche l'*iperemia passiva* è lieve e visibile soltanto — sempre molto scarsamente — nelle prime due settimane dopo la legatura.

* * *

Considerazioni e conclusioni generali.

I grossi animali con circolo di *Jacobson*, anatre e tacchini, nei quali io legai bruscamente il tronco della vena porta sopravvissero tutti (la morte dell'animale II ventiquattro ore dopo l'esperimento non è conseguenza della legatura della porta) e in buone condizioni di salute vennero da me sacrificati a varie distanze di tempo (da una settimana a oltre due mesi).

Cl. Bernard che sperimentò su un piccione dice che il piccolo animale — pur avendo un abbondante circolo collaterale cavo-portale — viene a morte in seguito alla rapida chiusura del grosso tronco della vena porta. Debbo qui ricordare che i piccioni sui quali io portai le mie prime esperienze morirono pure — tanto che io dovetti rinunciare ad essi — poche ore dopo l'esperimento ma, a mio parere, per accidenti operatorii (shok, emorragia intraperitoneale) e non per la rapida occlusione della porta. Animali più grossi in fatti e quindi più resistenti a tali accidenti operatorii superarono, come più volte ho detto, felicemente l'istantanea occlusione della vena porta.

Come risulta dalla minuta esposizione delle mie esperienze io ho eseguito non soltanto ricerche istopatologiche nei varii visceri dei miei animali, ma, pel fegato, anche chimiche (dosamento del glicogeno). Questo ho fatto perchè è spesso importantissimo non solo constatare l'esistenza delle alterazioni anatomiche, ma anche praticare l'analisi chimica degli organi. E *Butte* è appunto convinto che ricerche fatte in questa via ancora poco esplorata renderebbero dei grandi servigii alla fisiologia patologica e permetterebbero di risolvere un certo numero di questioni di patogenia.

Da tutte queste mie ricerche risultarono, come ho già esposto precedentemente, ben lievi alterazioni — di struttura e di funzione — nei visceri dei miei animali ai quali avevo in modo brusco legato il tronco portale.

Iperemia passiva nei territorii di origine della vena porta (intestino, milza, pancreas); nell'organo (rene) attraverso il quale —

per mezzo dell' ansa collaterale di *Jacobson* — deve passare il sangue portale ostacolato nel suo circolo normale; nella ghiandola epatica stessa per circolo collaterale delle vene gastriche, non comprese nella allacciatura, e sopratutto per sangue refluo dalle sovraepatiche: ecco le prime conseguenze dell' atto operatorio nei miei animali, conseguenze di durata e di intensità minori nel pancreas e nell' intestino, maggiori nella milza e nel fegato, massime nella ghiandola renale.

La ghiandola epatica si può dire non alterata nelle sue funzioni (la glicogenesi e la secrezione biliare sono presso che normali) e solo lievemente e transitoriamente nella struttura (il deposito di grasso nelle sue cellule non è abbondante e, sopratutto, subisce una diminuzione progressiva e parallela a quella del disturbo di circolo che l' ha prodotta): negli altri visceri (rene, intestino, milza, pancreas) nessuna alterazione notevole.

In seguito a tali risultati negativi io volli, come risulta pure dalla minuta esposizione delle mie esperienze, studiare se almeno esistesse una minor resistenza dell' animale con vena porta legata, in confronto ad un controllo-normale, verso la medesima infezione coli-bacillare partita dalle radici stesse portali.

Notevoli differenze io non ebbi a notare nemmeno in queste esperienze; chè se si deve nell' uno dei due casi parlare di maggior gravità di lesioni strutturali e funzionali, questo deve dirsi proprio per l' animale controllo. Il fatto può però essere interpretato a mio parere, ammettendo che nell' animale con circolo portale libero il colibacillo abbia avuto modo di agire più direttamente, e quindi con intensità maggiore, sulla ghiandola epatica. Questa — in entrambi — presentava segni di degenerazione grassa e forte diminuzione del quantitativo di glicogeno: reperto quest' ultimo che sta in rapporto col fatto — oggi ammesso dagli autori — che il potere antitossico e bactericida del fegato (si ricordi che il reperto del colibacillo risultò nelle mie esperienze positivo solo per l' organo splenico) in rapporto al glicogeno che esso contiene. Negli altri organi invece non osservai alterazioni degne di nota, all' infuori di una tumefazione (dipendente dal processo infettivo) dei follicoli linfatici della milza e della ghiandola epatica.

* * *

In una parola i grossi animali con circolo di *Jacobson* da me operati sopportarono bene una istantanea occlusione del tronco della vena porta ed esaminati a varii periodi di tempo dalla operazione non presentarono che fatti passeggieri di iperemia passiva, i quali, col crescere della durata dell' esperimento, andavano progressivamente diminuendo in intensità.

Dovrò io in base a questo concludere che il sangue portale non è tossico e che, impedito istantaneamente il suo circolo normale, esso può passare nella corrente venosa generale senza che l' organismo ne risenta altro danno all' infuori di un disturbo meccanico transitorio rappresentato dalla replezione sanguigna superiore alla norma e di alcuni effetti di quest' ultima?

Esaminiamo, per rispondere, quali sono le conclusioni sommarie alle quali giunsero gli autori che si occuparono dell' importante argomento.

* * *

Tutti i trattatisti ricordano — per quanto ricerche sistematiche al riguardo non fossero, che io mi sappia, ancora state fatte — come la legatura della porta sia negli uccelli compatibile con la vita.

Nei mammiferi invece — che servirono più specialmente ai varii sperimentatori — un ostacolo al circolo portale determinato da una brusca legatura non permette che una sopravvivenza di poche ore: ma se la legatura è eseguita lentamente allora l' animale può restare in vita e l' osservatore ha campo di studiare gli effetti dell' esperimento, a distanza di tempo, nei varii visceri dell' organismo.

L' operazione di *Eck* permette inoltre, accompagnando la legatura della porta ad una fistola fra questa vena e la cava inferiore in un punto centrale allo sbocco delle emulgenti, di far comunicare il circolo portale ostacolato con quello generale dell' organismo; fabbrica, in altri termini, una comunicazione anche più diretta di

quella che osserviamo normalmente negli animali con circolo di *Jacobson*, nei quali le due vene sono anastomizzate attraverso un organo, la ghiandola renale.

Non c'è accordo fra tutti i risultati dai varii autori ottenuti e, meno ancora, fra alcune interpretazioni che ai singoli risultati furono date.

Oré e *Bernard* trovano inalterate glicogenesi e secrezione biliare nel fegato di alcuni cani — si tratta però soltanto di scarse ed isolate esperienze — sui quali portarono l'esperimento.

Solowieff descrive fatti cirrotici con degenerazioni del parenchima nel fegato degli animali ai quali aveva prodotto una lenta obliterazione della porta.

Stolnikow non riscontra alterazioni anatomiche nel fegato di cani i quali sopravvissero 3-6 giorni alla operazione di *Eck*.

Ouskow, che portò il contributo anatomo-patologico all'importante studio di *Hahn, Massen*, *Nencki* e *Pawlow* sulla fistola di *Eck*, descrive fatti degenerativi ed atrofici nella ghiandola epatica e lesioni infiammatorie parenchimatose nei reni.

Bozzi osserva, sempre nella operazione di *Eck,* degenerazione grassa e leggieri fatti cirrotici nel fegato; nel rene lesioni recenti da improvviso scompenso.

Le gravi conseguenze dell'ostacolato circolo del sangue portale sarebbero — come a suo tempo ho ricordato — per alcuni autori di natura puramente meccanica (anemia di alcune parti, iperemia forte di altre), per altri — e oggi sono i più — rappresenterebbero invece fenomeni tossici, in quanto il sangue portale, tossico per veleni di origine specialmente intestinale, non troverebbe più nel fegato — giungendovi solo in modo indiretto, lento, incompleto — un organo epuratore che lo liberi di sostanze altrimenti dannose per l'organismo.

E gli autori che osservarono alterazioni renali nella insufficienza epatica relativa, prodotta con la legatura della porta accompagnata dall'operazione di *Eck*, concludono anzi per uno scompenso di un rapporto epato-renale nello svelenamento dell'organismo intossicato per il passaggio diretto del sangue della porta nel sistema venoso generale.

L'anatomia patologica — da ultimo — e la chirurgia hanno

portato sull'argomento i loro importanti contributi. La prima ha dimostrato in seguito alla occlusione della vena porta nell'uomo una modificazione del parenchima ed una iperplasia connettivale interstiziale nella ghiandola epatica, presso a poco come *Solowieff* ottenne sperimentalmente legando il grosso tronco portale nei cani. La chirurgia poi ha messo in sodo l'importanza che ha la formazione di un circolo collaterale fra sistema venoso generale e sangue della vena porta (operazione di *Talma*), giacchè essa può diminuire la gravità delle conseguenze, e sopratutto ritardare l'esito letale, dell'occlusione del grosso tronco venoso portale.

Se non si ha un rapido miglioramento con questo atto operativo, ciò è dovuto al fatto che non si tratta di un ampio circolo collaterale preesistente come quello degli uccelli, ma di una neoformazione di alcune vie di scarico che non possono bastare allo scopo.

* * *

Da tutto quanto ho brevemente esposto risulta anzitutto come le numerose ricerche dagli autori eseguite sugli animali nei quali il circolo portale si può dire indipendente dal sistema venoso generale, portano oggi a concludere che fatti tossici debbano intervenire a spiegare la causa della morte improvvisa di un mammifero al quale sia ostacolato in modo rapido il circolo della vena porta.

Però d'altro lato alcuni autori tengono gran conto, in questi animali d'esperimento, degli effetti meccanici di tale atto operatorio, rappresentati dalla intensissima iperemia venosa delle radici della porta e da conseguente oligoemia di altri territorii sanguigni.

Io non pretendo con queste mie ricerche eseguite — contrariamente a quanto hanno fatto quasi tutti gli autori — su animali che, a dir il vero, sono molto distanti dall'uomo ed hanno già normalmente una certa quantità di sangue portale che passa direttamente nel circolo venoso generale senza filtrare prima attraverso la ghiandola epatica, venirmi qui a schierare a favore dell'una o dell'altra delle due grandi teorie brevemente sovra accennate.

Però a me sembra che un fatto — e non privo di importanza

— risulti dalle mie esperienze. Anche non escludendo (come esclude invece *Jappelli*) che il sangue portale possa essere tossico (gli effetti anzi della fistola di *Eck* starebbero a indicarci che è veramente tale) e che alla ghiandola epatica spetti una azione speciale svelenatrice di esso, le mie ricerche mostrano come questo sangue, in animali con vie collaterali di scarico preesistenti, possa, per una occlusione istantanea — si noti — del tronco della porta, passare direttamente nel circolo venoso generale e, soltanto per via indiretta, giungere al fegato senza che lesioni si abbiano a notare, nei visceri e sopratutto nella ghiandola epatica ed in quella renale.

Nemmeno tale brusca legatura della porta costituiva nei miei animali d'esperimento una minor resistenza ad una infezione colibacillare peritoneale o ascendente per via portale, chè anzi — come ho dimostrato — rappresentando essa una barriera al passaggio diretto dei germi nella ghiandola epatica, quest'ultima presentava alterazioni strutturali e funzionali piuttosto minori del controllo.

In una parola, mentre una azione antitossica si deve — per troppe dimostrazioni sperimentali — ammettere per la ghiandola epatica sul sangue portale, a me sembra dalle mie esperienze dimostrato per lo meno che questa azione il fegato la può esercitare, oltre che in modo diretto, anche indirettamente sul sangue della porta misto a quello del circolo venoso generale.

E allora risulta troppo evidente che agli effetti meccanici nell'esito letale della istantanea occlusione della vena porta nei mammiferi — e quindi anche nell'uomo — non si dà oggi giusta importanza; mentre i due ordini di fatti, meccanici e tossici, dovrebbero, a mio parere, essere ritenuti almeno ugualmente importanti. Anzi i primi rappresentano a mio modo di vedere la causa più immediata della morte nella legatura brusca della vena porta in un mammifero.

Riassumendo, è tutta questione del modo con cui lo squilibrio meccanico di circolo o l'intossicazione per il passaggio diretto del sangue portale nella corrente venosa generale vengono a manifestarsi.

L'occlusione lenta a differenza della legatura istantanea della porta permette, anche in un mammifero come dimostrò *Bernard*, la sopravvivenza dell'animale: i casi anomali poi notati da *Car-*

pentier e *Bertaux* nell'uomo, da *Arbernetgy* e da *Doyon* nel cane stanno a dimostrare che — contrariamente a quanto avviene nella fistola di *Eck* — la porta può congenitamente comunicare con la vena cava inferiore senza arrecare danni alla nutrizione generale di tutto l'organismo.

* * *

Dalla esposizione dei miei reperti istologici e chimici si possono trarre le seguenti

Conclusioni generali.

1° La legatura brusca della vena porta non produce di per sè stessa la morte negli animali con circolo cavo-portale. Soltanto, nei piccioni l'esito può essere rapidamente letale per cause accidentali — shok ed emorragia — e non per l'atto operativo; animali più grossi invece e più resistenti — le anatre e i tacchini — sopravvivono all'esperimento.

2° Le alterazioni riscontrate nei varii visceri di questi ultimi animali in seguito alla legatura del grosso tronco portale, consistono principalmente in fatti di iperemia passiva nei territorii di origine della vena porta (intestino, milza e pancreas), nel rene attraverso il quale passa l'ansa collaterale cavo-portale e nella ghiandola epatica stessa. In quest'ultima la replezione vasale superiore alla norma è dovuta in piccola parte al circolo gastrico collaterale, principalmente invece al sangue refluo dalle sovraepatiche. Tali fatti di iperemia passiva sono di durata e di intensità minori nel pancreas e nell'intestino, maggiori nella milza e nel fegato, massime nel rene.

3° In seguito alla occlusione istantanea della vena porta in questi animali, si osserva nella cellula epatica presenza — però in quantità lieve e solo transitoriamente — di sostanza adiposa: tale reperto è dovuto con tutta probabilità al disturbo di circolo sopra notato, tanto è vero che subisce una diminuzione progressiva e parallela a quest'ultimo.

4° Le funzioni epatiche biliare e glicogenetica non presentano alterazioni rilevanti e tanto meno si mostrano interrotte per

la brusca legatura della vena porta in un animale con circolo di *Jacobson*.

5° Tale esperimento non induce, nemmeno dopo parecchio tempo, lesioni gravi e permanenti della ghiandola epatica.

6° La legatura della vena porta non produce nei territorii di origine di essa — intestino, milza, pancreas — e nella stessa ghiandola renale, all'infuori della iperemia passiva sopra notata, alcuna alterazione degna di nota.

7° Dalla precedente conclusione non si può in modo assoluto dedurre che il sangue portale non sia tossico. Se, come anzi vogliono parecchi autori, è tale, bisogna ammettere che esso, passando, per l'improvviso ostacolo della vena porta, nel circolo collaterale di questa, o subisca una prima elaborazione nella ghiandola renale, senza però produrre in essa alterazioni rilevabili, o venga come di consueto — per quanto indirettamente — elaborato nella ghiandola epatica.

8° L'infezione colibacillare da me sperimentalmente prodotta prima per via peritoneale, poi per via ascendente portale in animali con vena porta legata o non, dimostra chiaramente che quest'ultimo esperimento per lo meno non rappresenta una condizione di minor resistenza a tale infezione; anzi le alterazioni osservate nel fegato di questi animali — infiltrazione grassa, diminuzione del quantitativo di glicogeno — sono piuttosto più accentuate nel controllo che non aveva avuto la legatura della porta.

9° Come ultima conclusione dedotta dai risultati istologici e chimici dei miei esperimenti appare come si debba, analogamente a quanto altri autori ammisero per gli animali sprovvisti di circolo cavo-portale, ammettere che gli effetti più importanti di tale ostacolo di circolo siano pure di natura meccanica. E così causa immediata della morte in seguito alla istantanea occlusione della vena porta in un animale che non possegga la branca anastomotica di *Jacobson* sarebbe, a mio modo di vedere, sempre l'impedimento meccanico di circolo; i fatti tossici invece, per quanto — secondo vogliono gli autori — importanti, diverrebbero per lo meno subordinati a tali conseguenze meccaniche, rappresentate dalla forte iperemia passiva nei territorii d'origine del tronco della vena porta.

Bibliografia.

ABERNETGY, cit. da Arthaud e Butte in « Action de la ligature de l'artère hépatique sur la fonction glycogénique du foie ». (Archives de phys. norm. et pathologique, S. 5ª, t. II, pag. 168, 1890).

BERMANT, Ueber Pfortaderverscherss und Leberschwund. (Diss. Königsberg, 30. S. 8°, 1897).

BERNARD CL., Sur le mécanisme de la formation du sucre dans le foie. (Extrait des Comptes rendus des séances de l'Académie des Sciences, t. XLI, séance du 24 sept. 1855 e tome XLIV, séance du 23 mars 1857).

—— Leçons sur les propriétés physiologiques et les altérations pathologiques des liquides de l'organisme. Paris, 1859, pag. 188-200 e pag. 465.

—— De la physiologie générale. Paris, 1872, pag. 118.

—— Leçons de pathologie expérimentale. (Cours de médecine du Collége de France. Paris, 1872, pag. 57-58).

—— Leçons sur le diabète et la glycogenèse animale. Paris, 1877, pag. 262-278, pag. 279-297, pag. 337-342.

—— Leçons sur les phénomènes de la vie communs aux animaux et aux végétaux, t. II. Paris, 1879, pag. 371-373.

BIELKA, Esperienze sulla esclusione del circolo della vena porta. I. R. Società dei medici di Vienna, Seduta del 17 febbraio 1899. (Riforma medica, 1899, vol. I, pag. 596).

BOTKIN, Krankheitsgeschichte eines Falles von Pfortaderthrombose. (Virchows Arch., Bd. XXX, 1864).

BOZZI E., Alterazioni anatomo-patologiche nei cani operati di fistola di Eck. Contributo alla fisiopatologia del fegato con speciale riguardo ai rapporti patologici fra fegato e reni. Tipogr. G. Dessi. Cagliari-Sassari, 1898.

—— Ricerche sperimentali dirette a studiare i rapporti possibili fra intestino, fegato e reni. Tipogr. S. Landi. Firenze, 1900.

BOZZOLO e CARLE, Deviazione operatoria del circolo portale. (R. Accademia di medicina, di Torino, Seduta del 5 luglio 1901).

BUNGE, De l'opération de Talma. (Semaine médicale, n. 16, 16 avril 1902).

BUTTE L., Recherches sur l'état de la fonction glycogénique du foie au moment de la mort, dans quelques maladies. (Archives de physiol. norm. et pathologique, S. 5ª, t. III, pag. 288, 1891).

CARPENTIER et BERTAUX, Anomalie des systèmes de la veine cave inférieure et des veines azygos. (Arch. de phys. norm. et pathologique, S. 4me, t. II, 1888).

CASTAIGNE et BENDER, Expériences sur les causes de la mort après la ligature de la veine porte. (Archiv. de méd. exp. XI, 751-785, 1899).

DE FILIPPI, cit. da Bozzi nel lavoro sulle « Alterazioni anatomo-patologiche nei cani operati di fistola di Eck ». Tipogr. G. Dessi. Cagliari-Sassari, 1898.

DOYON, Comptes rendus de la Société de biologie, pag. 812, 1901; Séance du 20 juillet 1901.

DOYON et DUFOURT, Contribution à l'étude de la fonction uréopoiétique du foie. Effets de la ligature de l'artère hépatique et de celle de la veine porte. (Arch. de phys. norm. et pathol., S. 5a, t. X, pag. 522-537, 1898).

ECK N. W., Zur Frage von der Unterbindung der Pfortader; (Militär. Medicinisches Journal, CXXX, t. II, S. 1a, 1877).

—— Arbeiten der St. Petersburger Gesellschaft der Naturforscher, (Zoologische Abteilung., Bd. V, 1879).

EHRHARDT, 31me Congrès de la Société allemande de Chirurgie tenu à Berlin 1902. Séances du 4 avril. (Semaine médicale, 16 avril, n. 16, pag. 132, 1902).

FABRIS A., Sulla occlusione e trombosi delle vene epatiche. (Archivio per le scienze mediche, vol. XXVIII, n. 17).

FISCHER A., Eine neue Glykogenfärbung. Anatom. Anzeiger. (Central. für die gesammte Wissensch. Anatomie, Bd. XXVI, 15 märz, 1905, pag. 399-400).

FURGIUELE, Le ferite della vena porta. Sulla immissione della vena porta nella cava. Modificazione al processo Queirolo. (Riforma medica, 1898, I, pag. 662).

GINTRAC, Observation et rech. sur l'obliteration de la veine porte. Bordeaux, 1856; Schm. Jahrb., Bd. 93, 1857.

HAHN, MASSEN, NENCKI u. PAWLOW, La fistule d'Eck de la veine cave inférieure et de la veine porte et ses conséquences pour l'organisme; (Archives des sciences biologiques publiées par l'institut impérial de médecine expérimentale à St. Pétersbourg, t. I, 1892, n. 4, pag. 401 e seguenti).

HEIDENHEIN, cit. da Roger in Physiologie normale et pathologique du foie, Paris, cap. XI.

KÖHLER, Ueber die Veränderungen der Leber in folge des Verschlusses von Pfortaderästen. (Diss. Göttingen, 1891, 40, S. 8°).

Külz, Quantitative Bestimmung des Glycogens. (Zeitschr. f. Biol., Bd. XXII, S. 191).

Kustnelzow, Zur frage der operativen Behandlung des Ascites bei Lebercirrhose. (Wratsch., 21, Jahrg., n. 32 u. 33. Rif. in Ctbl. f. den Grenzgeb. der Med., u. Chir., Bd. IV, n. 18).

Isaia, Intorno all'innesto della vena porta nella cava e legatura dell'arteria epatica. (Il Policlinico, 15 nov. 1902).

Jappelli G., La legatura della vena porta. (Giornale intern. delle Scienze mediche, n. 8, 1895).

—— Tossicità del sangue della vena porta. (Giornale intern. delle Scienze Mediche, fasc. 9, 1895).

—— Effetti emodinamici della brusca legatura dell'arteria epatica. (Estratto dagli Atti della R. Accademia Medica-Chirurgica di Napoli, n. 11, 1904).

Ludwig, cit. da Roger in Physiologie normale et pathologique du foie. Paris, Cap. XI.

Magnanimi, Sulle alterazioni del ricambio azotato dopo l'innesto della vena porta nella vena cava. Ricerche sperimentali. (Società Lancisiana degli Ospedali di Roma, Tornata del 15 febbraio 1896).

Monari U., Ricerche sperimentali su una deviazione del sangue portale. Regia Tipografia, Bologna, 1902.

Moos, cit. da Roger in Physiologie norm. et pathologique du foie, Paris, cap. XI, pag. 177.

Morison, Cure of ascites. (Lancet, 27 mai, 1897).

Murri, Il fegato svelena il sangue proveniente dall'intestino? Considerazioni critiche. (Riforma Medica, anno 1904, vol. I, n. 21).

—— Sullo stesso argomento. (Riforma Medica, anno 1904, pag. 530).

Oré, Influence de l'oblitération de la veine porte sur la sécrétion de la bile. (Canst. Jahrb. Bd. I, 1856, pag. 84-86).

—— Fonctions de la veine porte. Bordeaux, 1861.

Ouskow, cit. da Hahn, Massen, Nencki e Pawlow in La fistule d'Eck de la veine cave inférieure et de la veine porte et ses conséquences pour l'organisme. (Arch. des sciences biol. pub. par l'inst. impér. de médecine expérimentale à St. Pétersbourg, t. I, 1892, n. 4, pag. 401 e seg.).

Pascale G., L'intervento chirurgico nella cirrosi epatica. (Riforma Medica, n. 195, 196 e 197, anno 1901).

Queirolo, Il metodo clinico. Lezione inaugurale. (Riforma Medica, 1894, vol. I, pag. 111 e seguenti).

—— Il fegato svelena il sangue proveniente dall'intestino? Risposta a Murri. (Riforma Medica, 1894, vol. I, pag. 363 e 722).

QUEIROLO, Un nuovo metodo per la immissione della porta nella cava inferiore con dimostrazione di pezzi in alcool ed iniettati, e fotografie. Sugli effetti della immissione della vena porta nella vena cava. Sull'azione protettiva del fegato contro le intossicazioni intestinali. (XI° Congr. intern. di Med. in Roma, 29 marzo-5 aprile 1904).

ROGER H., Action du foie sur les poison. (Thèse de Paris, 1887).

—— La fonction protectrice du foie. (La Presse médicale, 1897, n. 52, pag. 293).

—— Le rôle du foie dans les infections. (Presse médicale, 21 décembre 1898, 353).

—— Physiologie normale et pathologique du foie. Paris, cap. V, IX, XI, XIII, XIV.

ROLLESTON e TURNER, Die chirurgische Behandlung des Ascites bei Lebercirrhose durch Schaffung peritonealer Adhaesionen. (Lancet, dic. 1899 e Muenchener med. Wochenschrift, I, 1900).

SALASKIN u: ZALESKI, Ueber den Einfluss der Leberextirpation auf den Stoffwechsel bei Hunden. (Zeit. f. physiol. Chem., XXIX, 517-552, 1900).

SCHIASSI B., La déviation chirurgicale du sang de la veine porte. (Semaine Médicale, du 1er mai 1901).

SCHIFF, Neue schweizerische. Zeitschrift Heilkunde, 1861, t. I.

—— Sour une nouvelle function du foie et effect de la ligature de la veine porte. (Archives des Sciences phys. et natur., Genève, 1877, t. LVIII, n. 231).

SERIO-BASILE, La deviazione del circolo portale con l'innesto diretto della vena porta nella vena cava inferiore secondo il processo del prof. Tansini. Memorie chirurgiche pubblicate in onore di E. Bottini per il XXV anno del suo insegnamento.

SOLOWIEFF, Al. Veränd. in d. Leber unt. d. Einflusse künstl. Verstopfung d. Pfortader. (Virch. Archiv., Bd. 62, 1875).

STOLNIKOW J. J., Die Stelle Vv. hepaticarum in Leber und gesammten Kreislaufe. (Pflüger's Archiv., Bd. XXVIII, 1882, S. 255).

TALMA S., Chirurg. Oeffunng. neuer Seitenbahuen für das Blut der Vena Porta. (Berl. Clin. Woch., 1898, n. 58).

TAPPEINER, cit. da Roger in Phys. norm. et pathologique du foie, Paris, cap. XI.

THIRY, cit. da Roger in Phys. norm. et path. du foie. Paris, cap. XI.

TILLMANN, Ueber die chirurgische Behandlung des Ascites. (Deutsche medicinische Wochenschr., mag. 1899).

[Clinica Dermosifilopatica della R. Università di Modena
diretta dal Prof. G. Mazza].

SULLA DIMOSTRAZIONE ISTOCHIMICA DEI CORPI GRASSI

Dott. C. LOMBARDO, assistente.

Chi si accinge allo studio della istochimica dei grassi e delle sostanze che con essi hanno stretta relazione, trova che è ancora non bene conosciuto il modo di comportarsi dei reagenti, che la tecnica istologica offre per la dimostrazione e differenziazione del grasso in genere, rispetto alle singole sue varietà; e ciò specialmente verso quelle che sono meno abbondanti nell'organismo animale, ma che pure, com'è noto, hanno un'importanza non indifferente; perchè ed entrano a fare parte dei vari miscugli che costituiscono i più dei grassi animali, e perchè secondo ogni probabilità alcune stanno a rappresentare i gradi intermedi per i quali passano i grassi neutri per essere assorbiti, trasportati in circolo, assimilati ed infine utilizzati. Senza contare che facilmente entrano a far parte della secrezione normale o patologica di qualche ghiandola, o possono rappresentare dei prodotti di alterato metabolismo in processi patologici di varia natura.

Ora solo dei principali grassi, noi conosciamo il modo di reagire di fronte all'acido osmico, al Sudan III, Scharlach-R, Tintura d'Alkanna ed all'acetato di rame (che rappresentano appunto i mezzi che attualmente si usano nella tecnica microscopica per la dimostrazione istochimica dei grassi) di qualcuno di essi anzi il comportamento è ancora incerto, essendo discorde l'avviso dei vari ricercatori.

Mi parve quindi cosa utile di colmare, almeno in parte, questa lacuna studiando comparativamente come la maggior parte dei corpi grassi che furono riscontrati nell' uomo, reagiscono ai nostri mezzi di esame [1].

Nel corso del mio lavoro farò menzione delle ricerche e dei risultati di coloro che prima di me studiarono tali questioni.

Per le mie ricerche adoperai i diversi reagenti nel seguente modo:

I. *Acido osmico* (tetrossido d'osmio, acido iperosmico).

a) *Vapori* svolgentisi in una scatola *Petri*, da parecchie goccie di una soluzione acquosa d' acido osmico al 2 °/₀, poste in un vetro da orologio. La capsula *Petri* era tenuta in un essiccatoio all' acido solforico.

Le varie sostanze venivano poste su vetrini portaoggetti, od erano imbevute in carta bibula (se solide, bagnavo la carta nella loro soluzione eterea e lasciavo poi evaporare l' etere).

b) Soluzione acquosa 2 °/₀. I corpi da esaminare vi erano direttamente immersi, oppure di essi venivano imbevute delle sezioni di cute prima completamente sgrassate, (*delle sostanze solide, adoperavo le soluzioni eteree*) che erano poi trattate come d' ordinario.

c) Flemming. (Come in *b*).

II. *Coloranti del grasso.*

a) Sudan III e Scharlach-R in soluzione alcoolica (alcool a 70°, 50°) satura, secondo il metodo di *Daddi.*

b) Scharlach-R secondo il metodo di *Herxheimer* (alcool assoluto 70, soluzione acquosa di soda caustica (10 °/₀)-20, acqua 10. Scharlach-R a saturazione).

c) Tintura di alcanna (estratto in etere di petrolio).

Trattamento delle varie sostanze come in I. *b*.

III. *Acetato di rame.* — Soluzione acquosa concentrata (diluita si comporta però egualmente) secondo il metodo di *Benda.*

Trattamento delle varie sostanze come in I. *b*.

Con tali procedimenti ottenni i seguenti risultati, che prima esporrò dettagliatamente per poi riassumerli in una tavola schematica.

---

[1] Le sostanze ed i reagenti da me impiegati provenivano dalle case Merck e Grüber.

Acidi grassi.

Serie acetica. — *Acido formico* (solubile nell' acqua e nell' alcool a 70°) I *a*. Leggerissimo imbrunimento della carta imbibita. I *b*, *c*, nessuna reazione apparente. II *a*, III, nessuna reazione. II *b*, determina un precipitato fioccoso rosso. II *c*, precipitato bruno.

Acido acetico (id. id.) I, II, III, nessuna reazione. II *b*, la soluzione diviene rossa.

Acido propionico (id. id.) I *a*, rapidamente nero grigio. I *b*, *c*, II, III, come l' acido acetico.

Acido butirrico (id. id.) I *a*, leggerissimo imbrunimento. I *b*, *c*, II, come l' acido acetico. III, formazione di una sottile pellicola di colore verde, composta di minutissimi cristalli a forma di croce o di foglia di felce (facilmente solibili nell' alcool).

Acido valerianico (id. id.) I *a*, leggerissimo imbrunimento. I *b*, nero seppia dopo $^1/_2$-1 ora. I *c*, imbrunimento leggero e lento. III, pellicola verde composta di grumi rotondeggianti (solubile nell' alcool). II *a*, si diffonde nella soluzione alcoolica, ma se questa si versa nell' acqua residuano delle goccie dell' acido, colorate in giallo. II *b*, *c*, come l' acido acetico.

Acido capronico (scarsamente solubile nell' acqua, solubile nell' alcool a 70°) I *a*, leggero imbrunimento dopo 20-30 minuti. I *b*, imbrunimento assai leggero, I*c*, nessuna reazione. II *a*, come l'acido valerianico. II *b*, la soluzione diventa nera. II *c*, si scioglie, versando però la soluzione in acqua residuano gocciole brune. III, pellicola verde-cupo, composta di corpi rotondeggianti e scarsi cristalli aghiformi (solubili in alcool).

Acido caprilico (assai scarsamente solubile nell' acqua e nell' alcool a 70°) I *a*, rapidamente grigio, 5 minuti. I *b*, rapidamente nero verdastro, da 1 a 5 minuti. I *c*, nero seppia. II *a*, giallo, rapidamente. II *b*, rosso. II *c*, si scioglie, ma versando le soluzioni nell' acqua si hanno dei fiocchi bruni; nell'alcool a 70°, delle gocciole rosa. III, pellicola verde composta di sostanza granulosa (solubile nell' alcool).

Acido caprinico (assai scarsamente solubile nell'acqua, solubile nell' alcool) I *a*, imbrunisce leggermente dopo 24 ore. I *b*, nero grigio dopo un'ora. I *c*, imbrunisce leggermente e lentamente. II *a*, come l' acido valerianico. II *b, c*, come l' acido acetico. III, pellicola verde di sostanza granulosa (assai scarsamente solubile nell' alcool assoluto). Si comporta egualmente tanto allo stato solido come allo stato liquido (31°).

Acido palmitico (insolubile nell' acqua e nell' alcool a 70°) I *a*, leggermente imbrunito dopo 24 ore. I *b*, grigio cenere dopo 12-24 ore, se si riscalda imbrunisce più rapidamente (2-3 minuti), e a 62° fonde in goccie nere, che raffreddandosi si solidificano prendendo un colore grigio nella parte immersa nell' acqua, mentre conservano il colore nero nella parte che galleggia. I *c*, grigio dopo 5-6 ore. Trattando con alcool assoluto i granuli amorfi così imbruniti, dopo 2-12 ore diventano neri.

Questi miei risultati, sono in massima d' accordo con quanto crede *Unna*, secondo il quale, questo acido grasso, sotto l' azione dell' acido osmico, imbrunisce con tono grigio dopo 15 minuti; mentre *Mulov* crede che tale colorazione sia in dipendenza della presenza di tracce di acido oleico, che stima sia il solo acido grasso che reagisca all' acido osmico. *Hamdverk* e *Starke,* credono che abbia solo la proprietà di fissare l' acido osmico il quale sarebbe di poi ridotto per l' azione dell' alcool assoluto.

II *a*, si colora in rosa dopo qualche minuto, come già *Ledermann* aveva dimostrato; a 62° si scioglie nella miscela colorante, questa, versata in acqua o alcool freddi, dà un precipitato fioccoso rosa composto di cristalli incolori, la sostanza colorante vi è mescolata sotto forma di granuli. II *b*, colore bruno; a 62° si scioglie, la soluzione versata in acqua od alcool dà una poltiglia fioccosa leggermente rosa. II *c*, colorazione bruna, a caldo si scioglie, versata la soluzione in acqua dà una pellicola leggermente colorata; in alcool si solidifica in gocciole brune. III, non dà reazione alcuna a freddo, la reazione avviene solo col riscaldamento al punto di fusione (62°), dando cristalli verdi solubili nell' alcool. *Benda* dice che la colorazione avviene già a 40°, *Lubarsch* crede che solo i grassi molli reagiscano all' acetato di rame, e che i cristalli degli acidi grassi restino incolori.

Acido stearico (insolubile nell'acqua e nell'alcool) I *a*, nero grigio. I *b*, nero grigio dopo un'ora; a caldo annerisce rapidamente (1-2 minuti); a 69° fonde in goccie nere, che conservano tale colore solidificandosi. I *c*, nero dopo 6-10 minuti. Secondo *Unna*, l'imbrunimento non avviene se non dopo l'azione dell'acido osmico prolungata per uno o due giorni. *Handwerk* crede che non riduca l'acido osmico neppure dopo un trattamento coll'alcool, il che viene affermato da *Starke*. II *a*, dopo qualche minuto, più intensamente che l'acido palmitico, *Ledermann* aveva constatato lo stesso fatto; a 61° si liquefà in gocciole che si colorano in rosa; versate in acqua od alcool freddi, danno luogo ad una poltiglia rosa. II *b*, colorazione bruna; a 61° si scioglie nella miscela colorante, che versata in acqua od alcool dà luogo alla formazione di spesse pellicole rosa; in acqua calda gocciole rosse. II *c*, colorazione bruna; a 61° si scioglie, versata in alcool dà fiocchi leggermente colorati; in acqua precipitato bruno polveroso. III, a caldo (69°, punto di fusione) precipitato bleu; secondo *Benda* anche a temperatura più bassa.

Serie oleica. — *Acido oleico* (insolubile nell'acqua ed alcool a 70°). I *a*, nero trasparente. I *b*, nero. I *c*, nero rapidamente. Secondo *Mulov* ad esso si deve l'imbrunimento parziale degli altri acidi grassi. *Altmann* crede che questo soltanto riduca l'acido osmico. Tale proprietà è ammessa da tutti gli autori. II *a*, rosso giallo, come già *Daddi* e *Ledermann* avevano visto. II *b*, si scioglie, versata in acqua dà una pellicola rosa-pallido facilmente solubile se si scalda leggermente. II *c*, si scioglie, la soluzione versata in acqua dà una pellicola leggermente colorata; in alcool, gocciole bruno cupo. III, a freddo (meno di 14°) forma una poltiglia verde; a caldo, gocciole verde smeraldo, che poi si vanno lentamente solidificando, per la formazione del sapone, in ammassi grumosi (scarsamente solubili in alcool).

Serie glicolica. — *Acido lattico* (solubile nell'acqua e nell'alcool) I *a*, nero intenso rapidamente. I *c* grigiastro. I *b*, II *a*, *c*, III, nessuna reazione. Il *b* arrossa la soluzione e poi dà precipitato rosso fioccoso.

Alcooli.

Alcool etilico. — I *a*, nero rapidamente, e determina la riduzione anche nella miscela osmica dalla quale si svolgono i vapori. I *b*, determina la riduzione nella miscela. I *c*, nessuna reazione. Il potere riducente dell'alcool verso l'acido osmico era già noto.

Colesterina (insolubile nell'acqua e nell'alcool a 70°) I *a*, imbrunisce leggermente dopo due o tre giorni; i cristalli incominciano ad imbrunire negli spigoli ed angoli. I *b*, imbrunisce leggermente dopo una o due ore; a caldo più rapidamente (5-10 minuti). I *c*, nessuna reazione. I cristalli così trattati messi nell'alcool assoluto prendono un colore bruno cupo, dopo parecchie ore. *Unna* e *Ledermann* avevano già notato che essa imbruniva solo dopo lunga azione dei vapori di acido osmico (due giorni). II, nessuna reazione. III, nessuna reazione neppure a 100° (il punto di fusione è a 137°), *Benda* crede che la reazione avvenga.

Glicerina (solubile nell'acqua e nell'alcool) I *a*, imbrunimento assai scarso dopo 24 ore. I *b*, *c*, II, III, nessuna reazione. Facendo una soluzione di acido osmico in glicerina, esso vien ridotto dopo qualche giorno. *Dammer* crede che la glicerina riduca l'acido osmico.

Eteri.

Della colesterina. — *Lanolina* (insolubile nell'acqua ed alcool a 70°). I *a*, nero avorio. I *b*, id. I *c*, id. Già *Sabouraud* aveva notato che essa annerisce, esposta ai vapori di acido osmico. II *a*, colore arancione, rapidamente. II *b*, *c*, colorazione rossa. III, nessuna reazione neppure a caldo.

Grassi neutri.

Della glicerina. — *Tripalmitina* (insolubile nell'acqua, scarsamente nell'alcool). I *a*, nero grigio rapidamente. I *b*, nero cupo in 5 minuti, a caldo più rapidamente. I *c*, in 5-10 minuti. *Unna*.

crede che essa riduca l'acido osmico lentamente. *Mulov* nega ciò. *Starke* ed *Handwerk* l'ammettono dopo il trattamento coll'alcool. II *a*, arancione rapidamente, riscaldando a punto di fusione, si hanno gocciole intensamente colorate in arancione, versate in acqua ed alcool si solidificano in granuli rossi. Secondo *Audry*, *Ried* ed *Handwerk* non ammettono tale colorazione. II *b*, bruno; a caldo, gocciole rosse che versate in alcool si solidificano in palloni rossi; in acqua danno luogo ad una densa pellicola rossa. II *c*, lentamente bruno; a caldo si scioglie, la soluzione versata in acqua dà precipitato bruno polverulento, in acqua grumi leggermente colorati. III, nessuna reazione a freddo: a caldo (61° punto di fusione) poltiglia verde.

Tristearina (insolubile nell'acqua, scarsamente nell'alcool). I *a*, nero grigio. I *b*, nero seppia in 2-5 minuti, a caldo più rapidamente. I *c*, nero in 5 minuti. *Unna* crede che l'imbrunimento avvenga lentamente, mentre *Mulov* e *Ried* lo negano, e *Starke* ed *Handwerk* lo ammettono solo dopo il trattamento con alcool. II *a*, si colora in giallo; *Audry* afferma che non è colorabile; a caldo, si hanno gocciole rosse che in acqua ed alcool freddi si solidificano in granuli giallo chiaro. II *b*, bruno; a 67° gocciole rosa, che in acqua ed alcool danno pallottole colorate in rosa. II *c*, bruna; a caldo si scioglie, versata in acqua dà gocciole colorate in rosso, in alcool precipitato fioccoso. III, nessuna reazione neppure a punto di fusione (61°) o ad ebullizione.

Trioleina (insolubile nell'acqua, assai scarsamente solubile nell'alcool freddo). I *a*, *b*, *c*, nero cupo rapidamente. Ciò è ammesso da tutti gli autori; alcuni credono che solo ad essa e all'acido oleico si debba la riduzione dell'acido osmico. II *a*, giallo arancione rapidamente. Colorazione ammessa da tutti, dopo che *Daddi* la osservò. II *b*, rosso (2-3°). II *c*, rosso. *Michaelis*. III, nessuna reazione neppure a caldo.

Saponi alcalini.

Di sodio. — *Palmitato*, nessuna reazione.

Stearato, I *a*, leggerissimo imbrunimento. I *b*, *c*, II, III, nessuna reazione.

Oleato, I *a*, rapidamente viola cupo. I *b*, *c*, leggero imbrunimento. II, III, nessuna reazione.

Di potassio. — *Palmitato*, nessuna reazione.

Stearato, I *a*, leggero imbrunimento. I *b*, *c*, II, III, nessuna reazione.

Oleato, I *a*, rapidamente bruno. I *b*, *c*, leggero imbrunimento. II, III, nessuna reazione.

Sostanze mieliniche.

Mielina (insolubile nell'acqua). I *a*, *b*, *c*, imbrunimento; ciò è da tutti ammesso. II *a* giallo chiaro, *Daddi*. II *b* rosso. *Herheimer* III.

Lecitina. I *a*, *b*, annerisce rapidamente, 5 minuti. I *c*, annerisce più lentamente. Ciò era stato rilevato da *Ledermann* e *Weigert;* si crede dovuto alla presenza dell' acido oleico. II *a*, rapidamente in giallo. II *b*, *c*, III, nessuna reazione.

Oltre a tutte queste sostanze ne provai qualche altra, come l'acido urico o la mannite, che secondo *Dammer* riducono l'acido osmico e la monobutirrina; nelle mie esperienze restarono inerti di fronte ai tre reagenti.

La seguente tavola riassume i risultati ora riferiti. In essa ho segnato con + la reazione positiva, e con — quella negativa, ed ho cercato di esprimere il maggiore o minore imbrunimento per opera dell' acido osmico colla combinazione dei due segni. I segni tra parentesi, nella colonna dei coloranti del grasso, indicano che pur essendo la reazione negativa, versando la soluzione colorante nell' acqua o nell'alcool a 70°, rimangono in essa individualizzate le gocciole del grasso o dei precipitati colorati.

	Acido osmico (Acido iperosmico tetroossido d' Osmio)			Acetato di rame	Sostanze coloranti		
	Vapori	Soluzione acquosa 2 %	Flemming.	Benda	Sudan III Scharlach-R.	Scharlach-R. Herxheimer	Tintura di Alcanna
Acido formico.....	+ — —	—	—	—	—	(+)	(+)
» acetico.....	—	—	—	—	—	—	—
» propionico..	+ + —	—	—	—	—	—	—
» butirrico...	+ — —	—	—	+	—	—	—
» valerianico .	+ — —	+	+ + —	+	(— +)	—	—
» capronico...	+ — —	+ — —	—	+	(— +)	—	(— +)
» caprilico...	+ + —	+	+	+	+	+	(— +)
» caprinico ..	+ — —	+ + —	+	+	(— +)	—	—
» palmitico...	+ — —	+ — — + + — 62°	+ — —	— + 62°	+ (—) 62°	+ (—) 62°	+ (— +) 62°
» stearico....	+ + —	+ + — + 69°	+ + —	— + 69°	+	+ (— +) 69°	+ (— +) 69°
» oleico	+	+	+	+	+	—	(— +)
» lattico	+	—	+	—	—	(+)	—
Tripalmitina.....	+	+	+ + —	— + 61°	+	+	+ (— +) 61°
Tristearina	+	+	+	—	+	+	+ (— +) 67°
Trioleina	+	+	+	—	+	+	+
Lanolina.....	+	+	+	—	+	+	+
Alcool etilico.....	+	+	—	—			
Glicerina.....	+ — —	—	—	—	—	—	—
Colesterina.....	+ — —	+ — —	—	—	—	—	—
Palmitato di sodio	—	—	—	—	—	—	—
Stearato » » .	+ — —	—	—	—	—	—	—
Oleato » » .	+ + —	+ + —	+ + —	—	—	—	—
Palmitato di potassio	—	—	—	—	—	—	—
Stearato » »	+ — —	—	—	—	—	—	—
Oleato » »	+ + —	+ + —	+ + —	—	—	—	—
Lecitina	+	+	+ + —	—	+	—	—
Mielina	+	+	+	—	+	+	

Da quanto sono venuto esponendo, risulta che l'*acido osmico* ha potere di svelare maggior numero di sostanze grasse di quanto comunemente si creda. Impiegato specialmente sotto forma di vapori, esso si riduce più o meno su quasi tutti i corpi da me presi in esame, mentre alcuni di essi non provocano la riduzione dell'acido osmico quando vengano a contatto colle soluzioni osmiche, nelle quali di solito si sciolgono. Il liquido di *Flemming* per la presenza dell'acido acetico, probabilmeute aumenta il potere solvente dell'acqua su tali sostanze, diminuendo così il numero dei grassi sui quali l'acido osmico si riduce palesemente; ciò è anche da addebitarsi al fatto che in tale miscela, esso si trova in una concentrazione minore, ed è noto come la intensità della concentrazione delle soluzioni osmiche sia uno dei coefficienti del maggiore o minore annerimento dei grassi.

Tutto ciò probabilmente ci spiega come di solito, coll'esporre le sezioni dei tessuti direttamente ai vapori dell'acido osmico, ed alla soluzione al 2 $^0/_0$, si abbia un annerimento esteso, oltrechè ai depositi dei grassi più comuni, anche a tutti i tessuti, che probabilmente sono imbevuti di liquidi che contengono disciolti dei saponi, degli acidi grassi inferiori o delle altre sostanze che godono della proprietà di provocare la riduzione dell'acido osmico, e che nella soluzione di *Flemming*, ed in molte altre, vengono per contro allontanate.

Il vario grado di annerimento dei diversi grassi, secondo ogni probabilità, è dato dalla più o meno completa riduzione del tetrossido d'osmio, e non come crede *Mulov* dalla diversa quantità di grassi oleici che essi contengono. Già *Starke* aveva avanzata l'ipotesi che alcune sostanze grasse avessero la proprietà di fissare l'acido iperosmico, che poi verrebbe ridotto in secondo tempo, quando per l'azione dell'alcool tali sostanze fossero portate allo stato molle; tenderebbe a confermare questa ipotesi il fatto che i grassi solidi portati a fusione, anneriscono prontamente quando siano sottoposti all'azione dell'acido osmico. Bisogna però tenere a mente che la temperatura elevata facilita le reazioni chimiche; io credo piuttosto ad una primitiva incompleta riduzione [1] portata a termine

[1] L'osmio oltre il tetrossido ha altri ossidi, OsO, Os_2O_3, OsO_2, OsO_3, $Os(HO)_4$ $OsO + H_2O$; di essi i primi due sono di color nero bruno, il terzo

di poi dall'alcool assoluto, che come abbiamo visto è di per sè energico riduttore.

Che questa ipotesi sia più probabile di quelle precedentemente avanzate, lo prova il fatto che l'acido palmitico e la colesterina appena leggermente imbruniti per l'azione dell'acido osmico, diventano neri immersi nell'alcool, senza che ne sia modificato lo stato di durezza; mentre altri grassi solidi, con lo stesso punto di fusione che l'acido palmitico, come l'acido stearico, la tristearina e la tripalmitina, diventano neri già in primo tempo.

Lo studio della colorazione dei grassi col metodo *Daddi* a mezzo del *Sudan III* o col *Scharlach-R* (*Michaelis*), dimostra che oltre l'acido oleico, la trioleina e la mielina si colorano, come sostiene *Ledermann*, l'acido palmitico e stearico; ed inoltre la tristearina, la tripalmitina, l'acido caprilico, la lanolina e la lecitina; ed anche l'acido valerianico, capronico e caprinico, che però non è possibile mettere in evidenza perchè solubili nell'alcool a 70°. I grassi solidi (acido palmitico e stearico ed i loro eteri) già a freddo si colorano più o meno intensamente, è però dubbio se questa si possa chiamare una vera reazione colorante; però resistono a lungo alla decolorazione fatta con alcool a 70°; mentre le tinte che le stesse sostanze prendono con altri colori in soluzioni alcooliche, dispaiono prontamente. A caldo poi si colorano nettamente, eccetto l'acido palmitico che si mescola colla soluzione.

Il *metodo di Herheimer* dà una netta colorazione, a freddo con l'acido caprilico, la trioleina, lanolina e mielina; a caldo colla tripalmitina e tristearina; provoca la formazione di precipitato con l'acido formico e lattico; colora in bruno a freddo i grassi solidi (acido palmitico, stearico ed i loro eteri); e forma a caldo, coi tre acidi grassi superiori e colla tripalmitina dei saponi, per la presenza della soda caustica; di essi quelli dell'acido stearico e palmitico e della tripalmitina, si possono avere allo stato solido mescolando la soluzione con acqua od alcool.

La *tintura d'alcanna* a freddo, tinge in rosso, sebbene lentamente la trioleina e la lanolina; in bruno i grassi solidi; a caldo,

nero grigio, il quinto nero, il sesto bleu indaco (*Dammer*). L'acido iperosmico, secondo alcuni, sui grassi si riduce in biossido (*Bristol-Stark*), secondo altri in idrossido (*Dammer*), per altri infine in osmio metallico.

questi ultimi, e gli acidi caprinico, caprilico ed oleico si sciolgono nella sostanza colorante rendendola più rossa; essa aggiunta ad alcool o ad acqua, lascia differenziare i grassi scioltivi in fiocchi più o meno colorati. Se la tintura viene alcalinizzata, prende una tinta bleu che, a contatto cogli acidi grassi, ridiviene rossa; la reazione avviene, sebbene in minor grado, a freddo anche con i grassi solidi.

La reazione di *Benda* coll' *acetato di rame*, infine, abbiamo visto estendersi a molti degli acidi grassi inferiori; l'acido butirrico, valerianico, capronico, caprilico, caprinico; coi quali dà luogo, a temperatura d'ambiente, alla formazione di un sale (sapone) di rame, che cristallizza in maniera alquanto diversa a seconda dell' acido dal quale si origina. Il sale dell' acido caprinico ha la proprietà di essere assai scarsamente solubile nell' alcool assoluto, mentre tutti gli altri lo sono facilmente. Anche l' acido oleico forma un sapone poco solubile nell'alcool. Coll' acido palmitico e stearico e colla tripalmitina non si ha a freddo reazione alcuna e neppure a 40°; ma si ha la formazione del sale di rame alla temperatura di fusione di ciascuno di tali grassi.

Benda pensa che i cristalli aghiformi che si dimostrano colorati in bleu nei focolai di degenerazione, in seguito a trattamento con l' acetato di rame, siano cristalli degli acidi grassi superiori e specialmente dell' acido oleico. In base alle mie ricerche mi sembra che ciò non sia esatto, perchè a temperatura ambiente o a 40° i primi due non danno luogo alla formazione del sapone di rame, che d' altronde non cristallizza in forma di aghi; l' acido oleico poi che reagisce anche a basse temperature, non dà un sapone che cristallizzi in tale maniera, che anzi se si mette a contatto l' acetato di rame coi cristalli aghiformi, che l' acido oleico mostra quando sia tenuto a temperatura al disotto di 14°, questi scompaiono per dare luogo a dei corpi rotondeggianti. Io credo più probabile che si tratti, in tali casi, di acidi grassi inferiori, i quali danno il sapone a temperatura ambiente, e dei quali qualcuno cristallizza anche in filamenti aghiformi.

Concludendo io credo che dallo studio comparativo del modo di comportarsi delle sostanze grasse di fronte ai reagenti, da me presi in considerazione, si possa trarre un criterio abbastanza pro-

babile per definirle. Onde sarà bene istituire, per una buona ricerca del grasso, le varie prove contemporaneamente. Non è detto con ciò per altro, che si abbia con tali metodi risolto il problema di una netta differenziazione microscopica, perchè nell'organismo si ha di solito a che fare piuttosto che con singole qualità di grasso, con dei miscugli, e perchè altri grassi vi sono non ancora studiati, ed altre sostanze hanno, almeno in parte, reazioni microchimiche analoghe.

Bibliografia.

ALTMANN, (citato da Michaelis).

AUDRY, Seborrhée. (La pratique Dermatol., T. IV, 1904).

BENDA, Eine makro und mikrochemische Reaction des Fettgewebes. (Virchow's Archiv, Bd. 161, 1900).

BRISTOL, (citato da Michaelis).

DADDI, Archives italiennes de Biologie, 1896.

DAMMER, Anorganische Chemie, 1893.

HANDWERK, Beiträge sur Kenntnis von Verhalten der Fettkorper, ecc. (Zeitschrift. f. wissensch. mikrosk. Teck., 1898),

LEDERMANN, Ueber die Fettsecretion, ecc. (Archiv. f. Derm. und Syph., 1901).

LIEPMANN, Ueber die Bendasche Reaktion, ecc. (Wirchow's Archiv., Bd. 169).

LUBARSCH, Fettablagerung. (Encyklopädie der Mikrosk. Tech., 1903).

MICHAELIS, Fett. id. id.

MULOV, Action de l'acide osmique sur les graisses. (Bull. Anat., 1904).

POLL, Osmiumsäure. (Encyklopädie der Mikrosk. Tech., 1903).

STARKE, (citato da Michaelis).

UNNA, De la fonction des glandes, ecc. (Annales des Derm. et des Syph., 1895).

[Dall' Istituto d' Igiene, diretto dal Prof. G. Roster].

NUOVO APPARECCHIO PER LA CULTURA DEI BATTERII ANAEROBII.

Dott. A. R. CHIAPPELLA, assistente.

Molti sono gli apparecchi in uso nei Laboratori di batteriologia per la coltivazione dei microrganismi anaerobii.

Tralasciando di parlare di quelli più complicati e costosi, quali la stufa a vuoto di *Wiesnegg*, l' apparecchio di *Trétrop*, voglio accennare che non pochi fra tali apparecchi di uso comune e giornaliero hanno per principio la sottrazione dell' ossigeno per mezzo di un corpo fortemente assorbente o riduttore: primo fra tutti il pirogallato potassico; oppure la sostituzione dell' ossigeno nell' apparecchio con un gas inerte e indifferente.

Uno dei mezzi più comuni che si adoperano è appunto il pirogallolo in soluzione potassica (o pirogallato potassico), solo oppure unito al gorgogliamento dell' idrogeno nell' apparecchio in cui si è collocata la cultura.

La tecnica però che si segue in tale operazione, ha, secondo me, un difetto non indifferente.

Ecco in che consiste.

Si mescola l' acido pirogallico e la soluzione alcalina nell'apparecchio aperto, e poi immediatamente vi si colloca il tubo di cultura; si chiude e si lascia avvenire l' assorbimento dell'ossigeno per opera del pirogallato, o si aggiunge ancora il gorgogliamento dell' idrogeno.

E non c'è che dire: il poco ossigeno contenuto nell'aria dell'apparecchio e nel mezzo di cultura viene di certo in poco tempo assorbito, e ben presto l'atmosfera in cui si trova il microrganismo seminato è libera di ossigeno. Di più la presenza del pirogallato potassico ci assicura che, in caso avvenisse un'ulteriore penetrazione di qualche piccola quantità di aria atmosferica nell'apparecchio per qualsiasi causa, l'ossigeno con essa entrato verrebbe a sua volta assorbito, mantenendosi così l'ambiente perfettamente adatto allo sviluppo anaerobico.

Ma, con tutto ciò noi non possediamo un indice qualsiasi della possibile penetrazione di aria nell'interno dell'apparecchio, per la ragione che il pirogallato potassico preparato in contatto con l'aria assume immediatamente all'atto della preparazione un colorito bruno cupo, che più non lascia apprezzare un aumento di intensità nella tinta, dovuto ad un ulteriore assorbimento di ossigeno. Donde ne segue che ulteriormente potrebbe nell'apparecchio penetrare tanta aria da rendere l'ambiente non più proprio per l'anaerobiosi, senza che noi potessimo arguirlo dallo stato della soluzione pirogallica.

Ora, è appunto la perdita di tale prezioso indice che costituisce il difetto da me rimproverato alla tecnica usuale.

Per questa considerazione io ho modificato il procedimento nella seguente maniera, che la pratica di ormai un anno ha dimostrato corrispondere perfettamente.

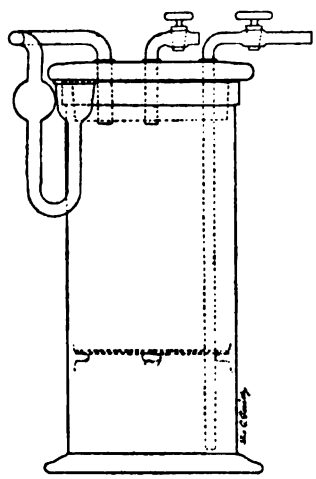
Nel fondo dell'apparecchio verso il pirogallolo in sostanza, colloco poi sopra l'apposito sostegno i tubi di cultura; chiudo l'apparecchio e in esso sostituisco l'aria con l'idrogeno che faccio passare per un tempo assai lungo (da mezz'ora a un'ora), facendolo arrivare mediante un tubo al fondo del recipiente, frammezzo all'acido pirogallico in polvere. Quando, per mezzo della nota reazione dell'indaco bianco, mi sono accertato che tutta l'aria è stata scacciata dall'apparecchio, allora interrompo la corrente di idrogeno e per lo stesso tubo per cui passava il gas, introduco nell'apparecchio la soluzione potassica che arriva così a contatto col pirogallolo. Ciò fatto, chiudo ermeticamente l'apertura esterna dei due tubi di afflusso e di efflusso e l'apparecchio può essere messo in termostato.

In tal modo la soluzione di pirogallato potassico, ottenuta fuori d'ogni contatto con l'ossigeno, è appena leggermente tinta in giallo, se il pirogallolo adoperato era perfettamente bianco; e può così servire da reattivo sensibilissimo per svelare la penetrazione di aria nell'interno dell'apparecchio coll'assumere una tinta più oscura.

Inoltre, data la sua avidità per l'ossigeno, più facilmente ne assorbirà in tale stato di purezza quelle anche minime tracce che ancora siano restate nei terreni di cultura, non del tutto scacciate dalla corrente d'idrogeno.

* * *

L'apparecchio che io adopero e la cui costruzione ho affidato alla Officina San Giorgio di Torino della Ditta Straneo e Incisa, consta di un grosso cilindro di vetro, dell'altezza di 20 cm. circa



e con un diametro press'a poco di 8 cm., o più, a seconda che si voglia adoperare per un maggiore o minor numero di tubi di cultura. Con queste dimensioni esso è suscettibile di contenere comodamente da otto a dieci delle comuni provette, le quali poggiano su di una reticella metallica sostenuta, come si vede accennato nell'annessa figura, da un piccolo treppiede che si introduce al fondo dell'apparecchio.

La bocca del cilindro è chiusa ermeticamente da un tappo di vetro finemente smerigliato. Per ottenere una più perfetta chiusura, è bene spalmare la smerigliatura con del grasso consistente e, occorrendo, lutare con lo stesso grasso o con un mastice a presa lo spazio fra l'orlo sporgente del tappo e l'orlo superiore del cilindro.

Il tappo è attraversato da tre tubi: 1° il tubo di afflusso del gas idrogeno, tubo che arriva fin presso al fondo dell'apparecchio; 2° il tubo di efflusso del gas, che sporge poco al disotto della faccia inferiore del tappo; 3° il tubo di un manometro. I due primi tubi sono muniti di un rubinetto a perfetta tenuta, a poca distanza dal gomito che presentano.

Il manometro è a branche assai lunghe e rispettivamente fornite in alto di una bolla e di una vaschetta. La chiusura del manometro è a mercurio.

La pratica mi ha dimostrato utile l'aggiunta del manometro per impedire che la pressione interna aumenti tanto, per la dilatazione del gas introdotto e per l'eventuale sviluppo di gas dalle culture, da sollevare il tappo.

Per servirmi dell'apparecchio procedo nel modo seguente:

Si versano sul fondo del cilindro 5 gr. di pirogallolo puro subl. bianco; si colloca il treppiede con la reticella e al disopra i tubi innestati. Si chiude e si collega il tubo di afflusso con un generatore di idrogeno, intercalando due boccie di lavaggio, una delle quali contenente soluzione jodo-jodurata (1:2:100) per l'assorbimento di vapori acidi, di tracce di idrogeno solforato eventualmente presente, di tracce di idrogeno arsenicale che potesse svilupparsi per impurità dello zinco adoperato per la reazione; la seconda contenente del pirogallolo in soluzione di potassa caustica al 50 per cento per privare l'idrogeno dell'ossigeno che potesse trascinare seco.

Dapprima si fa passare la corrente di idrogeno, invece che per il tubo di efflusso, per il tubo del manometro, allo scopo di lavarlo dell'aria in esso contenuta, tenendo chiuso all'uopo il rubinetto del tubo di efflusso; dopo un certo tempo si riempie il manometro col mercurio e si apre il tubo di efflusso.

Dopo aver lasciato agire la corrente di idrogeno per lo spazio

di circa un' ora, si saggia se essa non trascini più seco dell' ossigeno dall' apparecchio, facendola gorgogliare alla sua uscita dal tubo di efflusso in una soluzione di indaco bianco, al riparo dall' aria.

Quando ci siamo assicurati che tutto l'ossigeno è stato scacciato, si chiudono i due rubinetti ben lutati con grasso e, tolta la comunicazione col generatore di idrogeno del tubo di efflusso, si attacca a questo con un innesto di gomma un imbuto in cui si versa soluzione di potassa caustica al 10 per cento in ragione di 50 cmc. circa. Col gioco alternato dei due rubinetti, si fa arrivare la soluzione alcalina al fondo dell'apparecchio, dove trova il pirogallolo, per formare il pirogallato potassico.

In tal modo si ottiene una soluzione di pirogallato alcalino pochissimo colorata, oltremodo sensibile alle minime traccie di ossigeno.

Chiusi i rubinetti e staccato l' imbuto, l'apparecchio è pronto per essere collocato in termostato.

Firenze, marzo 1906.

RENDICONTI

DELLE

ADUNANZE DELL'ACCADEMIA MEDICO-FISICA FIORENTINA

Resoconto sommario delle sedute.

Adunanza pubblica del dì 25 Gennaio 1906.

Presiede il Prof. MYA, *Presidente.*

Sono presenti i Soci: AZZURRINI, BADUEL, BANTI, BURCI, CHIARUGI, COCCHI, CORSINI, DADDI, FOÀ, FRANCIONI, LENZI, LIVINI, LUISADA, LUGARO, MARCHETTI O., MARCHETTI G., MERCANTI, MYA, PELLEGRINI, PESTALOZZA, PICCHI, PURITZ, RADAELI, STORI, TADDEI, TIBERTI.

Taddei prof. D. e **Prampolini dott. B.** — *Sopra alcuni casi meno comuni di deformità congenite degli arti.*

Tra i numerosi casi di deformità congenite degli arti, che avemmo occasione di osservare in questi ultimi due anni alla Clinica chirurgica pediatrica di Firenze, abbiamo creduto che cinque meritassero di essere illustrati sia per la loro rarità clinica, sia per le loro particolari caratteristiche morfologiche.

Questi casi, dei quali per amore di brevità omettiamo le storie cliniche e dei quali presentiamo fotografie, radiografie, disegni, possono essere così distinti:

I. Bambino di mesi 1 e mezzo. — Ipoplasia del femore sinistro con lussazione iliaca posteriore del femore stesso e difetto totale del perone.

II. Bambina di mesi 28. — Assenza totale del perone sinistro. Mancanza del terzo distale della tibia sinistra, terminante con un moncone conico. Mancanza totale del piede. Mancanza totale delle ul-

time due dita e dei metacarpi corrispondenti della mano destra. Sindattilia fibrosa dell' indice e del medio della stessa mano.

III. Bambino di anni 3. — Ipoplasia dell'omero destro. Anchilosi ossea ad angolo ottuso del gomito. Ipoplasia del radio destro. Divisione longitudinale dell'ulna, di cui una porzione cilindrica sottile è disposta parallelamente al radio, l'altra anchilosata colla porzione interna dell' estremo inferiore dell' omero, è disposta obliquamente in modo da formare colla prima porzione un angolo di circa 45 gradi aperto in basso; essa aderisce col suo estremo libero alla cute, che presentasi in questo punto di aspetto cicatriziale. Assenza dei metacarpi e delle falangi corrispondenti del 1° e del 5° dito della mano destra. Ipoplasia del pollice sinistro addotto e flesso ad angolo retto. Sindattilia fibrosa del 4° e 5° dito della mano sinistra con fusione dei metacarpi corrispondenti in un osso unico.

IV. Bambino di mesi 4. — Lussazione congenita sottoglenoidea bilaterale dell' omero. Ipoplasia bilaterale dell'omero e dell' ulna. Assenza totale bilaterale del radio. Mano torta bilaterale in iperabduzione in modo che il margine radiale della mano è quasi a contatto del margine radiale dell' avambraccio. Fusione del 2° e 3° metacarpeo di destra. Assenza del 2° dito e sindattilia fibrosa tra il 1° e 3° dito della stessa mano. Assenza del 1° e 2° dito e dei metacarpi corrispondenti della mano sinistra.

V. Bambino di mesi 7. — Alluce destro varo ad angolo retto con dito sopranumerario a una falange, aderente al suo margine interno.

I principali fatti notevoli nelle storie cliniche di questi malati sono i seguenti: Assenza di ogni fatto ereditario nei primi 4 casi, nei quali esistevano deformità nei segmenti prossimali degli arti. Nella storia del 5° caso al contrario (come del resto spesso abbiamo osservato a proposito di deformità nei segmenti distali degli arti) si trova che un cugino presentava un dito soprannumerario della mano destra.

Nel 1° caso è accertato che la madre a due mesi circa dall'inizio della gravidanza ebbe a subire una forte impressione psichica.

I bambini erano del resto sani. Nessuna traccia evidente si riscontra in essi di lesioni nervose centrali o periferiche.

Alle note denominazioni classiche di focomelia-emimelia-ectromelia usate per designare le deformità congenite dei segmenti distali degli arti, abbiamo preferite quelle di ipoplasia, assenza, difetto, fusione, ecc., perchè alcuni casi, ad es.: il 1° ed il 3°, non possono rientrare nelle categorie stabilite dalle denominazioni classiche e perchè non è possibile con queste dare un concetto dei particolari delle varie deformità.

Riguardo alla patogenesi delle varie deformità da noi studiate, crediamo che la teoria di *Dareste* delle compressioni e delle azioni meccaniche di briglie amniotiche sia quella che può essere invocata meglio di ogni altra. (Esiti di infiammazione fetale (*Virchow*), rachitismo congenito (*Howes*), mancata formazione primitiva di vasi (*Lerres*), alterazioni nervose primitive (*Brera*), impressioni psichiche materne, ritorni atavici, ecc.). Non nascondiamo però che neppure colla ipotesi di *Dareste* si trova una spiegazione evidente di tutte le deformità osservate e che la sola osservazione clinica è insufficiente per escludere in maniera assoluta l' intervento di diversi fattori patogenetici.

La teoria di *Dareste* spiega bene la deformità del 2° caso (amputazione congenita di *Lannelongue*): la deformità, che noi interpretammo come i residui di una suddivisione longitudinale dell' ulna nel caso 3°: l' assenza del radio del 4° caso: la deviazione dell' alluce nel 5°: i difetti nelle dita osservati nei varî casi. Meno bene al contrario la teoria stessa può spiegare l' ipoplasia del femore nel 1° caso, l' anchilosi ossea del gomito nel 3°, la lussazione bilaterale dell'omero nel 4°.

Per ultimo crediamo conveniente di rilevare la rarità clinica dei varî casi da noi osservati:

Di casi analoghi al primo sono descritti nella letteratura meno di un centinaio. In un piccolo numero di osservazioni fu notata la contemporanea assenza del perone: in un numero ancora minore la contemporanea lussazione del femore ipoplasico.

I casi 2° e 4° sono meno rari. Del caso 4° è notevole però la bilateralità della deformità e la non comune concomitanza della lussazione bilaterale dell' omero.

Rarità cliniche assolute sono quelle offerte dai casi 3° (divisione longitudinale dell' ulna) e 5° (varismo dell' alluce). La cura chirurgica, applicata in quest' ultimo caso da uno di noi (*Taddei*): Estirpazione del dito sopranumerario ed osteotomia cuneiforme del 1° metatarso, diede un ottimo risultato morfologico e funzionale.

Floravanti. — *Ricerche sul contenuto batterico della cute dopo la disinfezione chirurgica.* (Non consegnato il manoscritto).

Toti. — *Sulla resezione del foro lacero posteriore in un caso di pioemia otitica da trombosi settica del seno laterale, del bulbo e della porzione superiore della giugulare interna.* (Non consegnato il manoscritto).

Burci prof. E. — *Presentazione di una malata operata di nefrotomia, nella quale è stato applicato l' apparecchio Vignolo.*

In una delle ultime sedute parlai dell' applicazione da me fatta, in un caso operato di nefrotomia con fistola urinosa lombare, dell' apparecchio immaginato dal dott. *Vignolo* per la regolare urinazione dopo la epicistotomia, quando non convenga chiudere l' apertura ipogastrica. Oggi presento una malata, nella quale esiste la stessa condizione patologica non rimediabile, perchè presentando essa una lesione dell' altro rene non conviene aggredire più radicalmente quello che già fu operato diversi mesi addietro per una pionefrosi. Dall' esame di questa malata i colleghi possono farsi un concetto esatto del buon funzionamento dell' apparecchio e dei vantaggi, che possono trarsi dal suo uso in questi casi, nei quali io ho creduto di estenderne l'applicazione.

I Segretari degli Atti
PICCHI L. e LENZI L.

Adunanza pubblica del dì 1° Febbraio 1906.

Presiede il Prof. G. BUFALINI, *Vice-Presidente.*

Sono presenti i Soci: AZZURRINI, BANTI, BLOCH, BUFALINI, CELONI, CHIARUGI, FRANCIONI, FILIPPI, GIUNTOLI, LENZI, LEVI, LUISADA, LUSTIG, MARCACCI, MARCHETTI G., MARCHETTI O., MERCANTI, PICCHI, PELLEGRINI, PIERACCINI, PIERAGNOLI, PIERALLINI, PURITZ, ROSSI, STORI, TOTI.

Filippi dott. E. — *Sull' azione cardiaca del cloruro di bario.* (Non consegnato il manoscritto).

Dotti dott. G. A. Conferma l'azione del cloruro di bario, quale il *Filippi* l'ha riscontrata sperimentalmente, basandosi sui risultati ottenuti dalla somministrazione di questo sale ai bambini della Clinica Pediatrica. Insiste specialmente sull' enorme incostanza degli effetti sulla pressione e sul polso. Ha riscontrato qualche vantaggio solo sulla diuresi, nessuno sul ritmo e ritiene che questo sale non possa essere per ora indicato con sicurezza in nessun caso.

Banti prof. G. — *Presentazione di pezzi anatomici. (Tumore primitivo del cuore: Embolia della polmonare).*

Il primo è un cuore; si riferisce ad un giovane morto con diagnosi di nefrite cronica e che dal lato dell'apparato circolatorio aveva dato i segni di un'ipertrofia.

Alla sezione, oltre alla nefrite e ad un fegato da stasi, fu trovato un forte aumento di volume del cuore, marcato assai anche nel ventricolo destro: sezionato questo si vide occupato completamente da una massa grigia giallastra avente l'aspetto di trombo. L'esame ulteriore però rivelò che questa massa era di natura neoplastica e riempiva in apparenza completamente il ventricolo, facendo una lieve sporgenza nell'orecchietta a traverso l'orificio atrio-ventricolare senza però aderire ai lembi della tricuspide. Da un rapido esame istologico è resultato che il tumore nasce dalla parete del ventricolo ed è probabilmente un sarcoma.

Ricercando accuratamente come avvenisse il passaggio del sangue, essendo esclusa dall'aspetto delle superfici di taglio una canalizzazione della massa vegetante, fu possibile svelare un sottile tramite che dal lembo sinistro della tricuspide non aderente al neoplasma conduceva all'infundibolo della polmonare. Per questo tramite è stato possibile introdurre una sottil candeletta di gomma.

Attesa la rarità dei tumori del cuore, specialmente di quelli della metà destra, e attesa la natura del tumore da lui riscontrato l'A. ha creduto valesse la pena di rapidamente mostrarlo all'Accademia.

Il 2° caso è esso pure importante; è relativo alla questione già altra volta discussa delle trombosi femorali con embolia della polmonare negli operati di ernia.

Si tratta di un giovane da poco uscito dal servizio militare e attualmente tranviere, operato d'ernia inguinale destra sciolta, con decorso post-operatorio normalissimo fino alla 5ª giornata, nella quale fu colto da accesso dispnoico calmatosi dopo per pochi minuti; dopo mezza ora avvenne improvvisamente l'esito letale.

Alla necroscopia è stato trovato, secondo il solito reperto di questi casi, l'embolo del tronco della polmonare con occlusione, che spiega la morte improvvisa ma, reperto insolito, sono stati trovati anche molti e grossi infarti in ambedue i polmoni già ben costituiti. Come spiegarli? come accordarli col continuo benessere dell'operato fino a mezz'ora dalla morte?

L'A. non crede possibile attribuirli al primo accesso dispnoico, poichè non è ammissibile che in sola mezza ora avvenga la forma-

zione di infarti così ben caratteristici; crede piuttosto doverli riferire a embolie pregresse decorse senza alcun disturbo. L'esame microscopico, che finora non è stato possibile eseguire, farà luce in proposito.

Ricercando poi l' origine dell' embolo si trovò che esisteva realmente la endoflebite sclerotizzante della femorale necessaria in questi casi, per la formazione del trombo, ma la lesione era più grave dal lato opposto all' operato e appunto da sinistra era partito l' embolo, lasciando una parte di trombo sempre aderente in corrispondenza dell' anello degli adduttori.

Questo caso presenta uno speciale interesse per due fatti, cioè: 1° per la formazione di grossi infarti embolici nei polmoni nel silenzio di qualunque sintomo clinico; 2° per la produzione di emboli polmonari in conseguenza dell' operazione radicale dell' ernia. L' ultimo fatto è una nuova conferma dei casi di embolia polmonare, consecutivi a tale operazione, per la prima volta descritti dall' O., e dei rapporti della trombosi venosa con la flebosclerosi della femorale. Questo caso si distingue dai precedenti per un particolare interessantissimo, che cioè la trombosi venosa esisteva nell' arto opposto all' operazione. L' O. si limita ad esporre il caso e non osa avanzare ipotesi per spiegarlo.

Pieraccini. Relativamente al caso di neoplasma del cuore domanda se l' orecchietta destra era molto dilatata tanto da spiegare uno sforzo continuo nella funzione circolatoria.

Lustig. Domanda se la superficie superiore del tumore nel punto di sporgenza nell' orecchietta era ricoperta da endotelio, il che avrebbe spiegata la sua origine dalla parete del ventricolo.

Banti. Risponde che l' ipertrofia e la dilatazione erano lievissime e che la superficie superiore del tumore è liscia e lucente ma non è ancora stata esaminata.

Pieraccini. Circa il caso dell' embolia domanda se la mancanza di spurgo emorragico può dare idea della recentissima formazione degli infarti.

Stori. Egli ha operato il malato in questione, conferma l' assoluta mancanza di qualsiasi segno degli infarti, accenna che non essendo ancora il momento di levare i punti non era stata eseguita assolutamente nessuna manovra di sfasciatura od altro, e domanda quale era l' aspetto della pleura nei punti degli infarti.

Burci. Nota come qualche caso di embolia si abbia anche nelle operazioni di varicocele: ammessa ormai la causa predisponente, è interessante specialmente per i chirurghi il ricercare la causa occa-

sionale della trombosi e forse più ancora quella del distacco del trombo.

Chiarugi. Domanda se in questi casi è stata mai trovata propagazione del trombo alle vene del cordone, che essendo quello più maltrattato nell' operazione che non la vena femorale potrebbe spiegarsi facilmente questo processo morboso.

Banti. Risponde che mezz' ora di tempo gli sembra troppo poco per la produzione di infarti così grossi e che preferisce ammettere non abbiano dato sintomi.

Al prof. *Burci* risponde che il distacco è assai più facile e frequente nelle forme di trombosi asettica che nelle altre, perchè l' adesione del trombo alla parete è in generale limitata, mentre può essere assai esteso il trombo propagato.

Al prof. *Chiarugi* risponde che non è mai stata notata propagazione del trombo ai vasi del cordone e che nel caso attuale specialmente può essere esclusa con la massima sicurezza.

I Segretari degli Atti
PICCHI L. e LENZI L.

Adunanza pubblica del dì 8 Febbraio 1906.

Presiede il Prof. G. MYA, *Presidente*.

Sono presenti i Soci: AZZURRINI, BANTI, BLOCH, BURCI, CACCIA, CHIARUGI, COCCHI, FILIPPI, FOÀ, LENZI, GIUNTOLI, LUISADA, LUSTIG, MARCHETTI G., MARCHETTI O., OREFICI, ORLANDINI, PACCHIONI, PELLEGRINI, PICCHI, PURITZ, ROSSI, SCHUPFER.

Burci prof. E. — *Un nuovo caso di resezione del fegato operato col mio processo.*

L' A. presenta una donna da lui operata di resezione del fegato col suo processo, per un tumore localizzato in prossimità del margine antero-inferiore del lobo destro verso il suo confine mediale. L' A. ritiene interessante questo caso per la natura della malattia e per il resultato ottenuto mediante il processo operatorio eseguito, nel quale si combinano l' uso del laccio elastico e della sutura incavigliata col trattamento extraperitoneale del peduncolo. È il 3° caso nel quale egli

mette in pratica questo processo, eseguito per la prima volta nel 1899, comunicato lo stesso anno nell' adunanza della Società Italiana di Chirurgia e pubblicato nella *Clinica Chirurgica*, n. 3, 1900.

L' A. rimanda a questo suo lavoro per la descrizione del processo.

L' esperienza clinica che l' A. ha così acquistato circa il suo processo, gli permette di riconoscere esatte le conclusioni cui veniva a tale proposito il dott. *Taddei*, mediante ricerche sperimentali, da lui suggerite.

Queste conclusioni sono che: — questo processo di resezione del fegato praticato con materiale di uso comune facilmente sterilizzabile dà le migliori garanzie contro una possibile emorragia immediata e consecutiva e contro il pericolo di ingresso di aria nelle vene;

— il laccio elastico, come è applicato nel processo dall'A., mentre comprime a sufficienza, non recide il tessuto epatico, resta solidamente fissato sul moncone e non può sfuggire anche in quei casi (come tumori a larga base di impianto) nei quali la legatura elastica semplice sarebbe impossibile;

— la fissazione del moncone alla parete è rapida, facile e resistente e non basta una trazione equivalente a 10-15 chilogr. per distaccarla e neppure per portare lacerazioni sul viscere fissato;

— il trattamento estraperitoneale permette di garantirsi da emorragie secondarie, dalla colerragia interna e dagli inconvenienti derivabili dal rendersi libero nel ventre il materiale di incavigliamento;

— per il progressivo allungarsi ed assottigliarsi delle aderenze fra fegato e parete addominale il viscere acquista assai presto, se non completa, sufficiente indipendenza e non ne conseguono sofferenze di sorta;

— la colerragia esterna ha poca importanza e durata ed il tempo per la guarigione definitiva è abbastanza breve;

— non fosse altro che per la sede della cicatrice non è facile che una eventrazione si produca in corrispondenza di essa.

Queste qualità che rendono facile e sicuro questo processo operatorio lo fanno anteporre, secondo l'A., al processo ideale col quale, anche nelle condizioni più favorevoli, si sono avute emorragie e morte.

Riguardo alla natura della neoformazione non può pronunziarsi in modo esatto. Non è un tumore nel vero senso della parola, ma è un granuloma. Difficile è lo specificare quale granuloma sia, non tubercolare nè pseudotubercolare. Prima di esprimersi in modo più deciso, l' A. desidera eseguire nuove ricerche istologiche. Può dire che nel tessuto non vi fu trovato nè il bacillo di *Koch* nè lo spirocaeta pallido.

Banti. Domanda quale era lo stato dei vasi nel tumore asportato.

Lustig. Domanda se furono fatte indagini circa la presenza del bacillo tubercolare.

Burci. Dice che vasi molto alterati non vi erano e che erano a pareti molto sottili, elementari; circa i bacilli tubercolari non poterono esser fatte inoculazioni in animali perchè il tumore fu fissato tutto, la ricerca microscopica però fu negativa.

Banti. — *Sopra un caso di linfosarcomatosi primitiva dell'intestino.*

Riferisce un caso di *linfosarcomatosi aleucemica* primitiva dell'intestino, da lui osservato e diagnosticato in vita in un giovane di 24 anni, già degente nel suo Turno nello Spedale. Fa la dimostrazione del pezzo patologico e dei relativi preparati istologici. Il tumore sotto forma di noduli multipli occupava il tenue ed aveva una tessitura tipicamente linfoadenoide. Dopo avere esposto i caratteri clinici ed anatomici di questa forma morbosa, ne indica i rapporti con le leucemie e ricorda come in alcuni casi di linfosarcomatosi intestinali (per es. in quello del Drozda) si sia osservata una vera leucemia linfatica. Questi fatti stanno incondizionatamente in appoggio della teoria, per la prima volta esposta dell' O., sulla natura neoplastica delle leucemie.

I Segretari degli Atti
PICCHI L. e LENZI L.

Adunanza pubblica del dì 15 Febbraio 1906.

Presiede il Prof. G. MYA, *Presidente.*

Sono presenti i Soci: AZZURRINI, BADUEL, BURCI, CACCIA, CELONI, GIUNTOLI, LEVI, LIVINI, LUGARO, LUISADA, MARCHETTI G., MARCHETTI O., MYA, NANNOTTI, PICCHI, PIERAGNOLI, PELLEGRINI, RADAELI, ROSSI, STORI, TANZI, TIBERTI.

Nannotti. — *Anomalie di sviluppo nel campo delle fessure branchiali con persistenza di lobuli timici.*

L' A. mostra le fotografie ed i preparati microscopici relativi ad un bambino di pochi mesi che presentava le seguenti deformità congenite:

1° Labbro leporino semplice;

2° Deformazione di ambedue le orecchie, consistente in una incompleta differenziazione delle varie parti costituenti l' orecchia medesima;

3° Due vegetazioni di colorito roseo, di aspetto glandulare, secernenti un liquido mucoso, situate alle regioni laterali del collo a livello dell' osso ioide.

Queste produzioni patologiche più accentuate a destra che a sinistra, erano superficiali e mobili sul cellulare sottocutaneo, per cui furono escise colla maggiore facilità.

Nei pezzi asportati, opportunamente sezionati e colorati, si riscontrano dei noduletti che presentano la struttura istologica caratteristica del timo.

Questo reperto istologico offre al *Nannotti* l'opportunità di fare alcune considerazioni sulla origine delle fistole e cisti branchiali e su certe appendici cervicali congenite dipendenti da anomalia di sviluppo delle fessure branchiali, per far risaltare la rarità o meglio la eccezionalità del reperto istologico da esso riscontrato.

Dopo aver ricordato come il timo, secondo le moderne conoscenze di embriologia, si origini dalla porzione entodermica della terza fessura branchiale, dice che l'averne trovati degli avanzi nei due tumoretti congeniti situati simmetricamente ai lati del collo in corrispondenza di una di quelle regioni che rappresentano la sede caratteristica delle produzioni di origine branchiale, deve far ritenere che sia avvenuto un turbamento nella evoluzione della terza tasca faringea per cui un frammento di timo sarebbe rimasto tagliato fuori ed avrebbe continuato in uno sviluppo autonomo in sede anormale.

Radaeli. — *Dimostrazione delle spirochete pallide nel fegato in un caso di sifilide ereditaria.*

Riservandosi di comunicare più dettagliatamente in altra occasione i risultati delle sue osservazioni sopra alcuni casi di sifilide ereditaria, l' O. presenta un preparato di fegato ottenuto col metodo di *Leraditi* (metodo di *Ramon y Cajal* per le fibrille nervose). Nel tessuto epatico gravemente alterato per un processo interstiziale e per degenerazione degli elementi epiteliali, si vedono numerose spirochete. Di queste alcune sono certamente contenute nel protoplasma delle cellule epatiche.

Il Segretario degli Atti
L. Picchi.

Adunanza pubblica del dì 8 Marzo 1906.

Presiede il Prof. G. MYA, *Presidente*.

Sono presenti i Soci: AZZURRINI, BADUEL, BLOCH, BURCI, CACCIA, CHIARUGI, GIUNTOLI, LENZI, LIVINI, LUISADA, LUSTIG, MYA, OREFICI, PACCHIONI, PELLEGRINI, PICCHI, ROSSI, SCHUPFER, STORI.

Pacchioni D. e **Mori A.** — *Ricerche cliniche sui complementi.* (Comunicazione preventiva).

Dopo aver riassunte le più importanti e fondamentali cognizioni circa la teoria moderna sulla immunità, espongono il metodo da loro seguito. Le conclusioni che possono trarre da 36 determinazioni della quantità di complemento esistente nel sangue di 29 bambini in parte ammalati, in parte convalescenti inoltrati di svariate malattie, sono le seguenti:

1° La quantità media di siero di sangue di bambino necessaria per rendere attivo 1 cm^3 di siero emolitico inattivo oscilla da 0,05 a 0,075 di cm^3;

2° In alcuni ammalati gravi (2 tubercolosi, 1 tifo, 1 artrite purulenta) la quantità del complemento era eguale a quella di bambini pressochè sani;

3° In altri ammalati gravi (1 nefrite, 1 tubercolosi, 1 scarlattina grave) trovarono quantità di complemento due a 4 volte inferiore alla media;

4° In due casi di varicella e in 2 casi di polmonite hanno visto che nei primissimi giorni di malattia la quantità di complemento è molto elevata (anche 5 volte più del normale), e che poi nei giorni successivi discende alla norma;

5° Sembra quindi che il complemento sia contenuto nel sangue in una quantità fissa e determinata, la quale può oscillare in condizioni morbose, diminuendo notevolmente in alcune malattie gravissime ed aumentando invece al principio di malattie infettive acute.

Mya. Crede che queste ricerche abbiano un reale interesse perchè si può dire che sono le prime che ci permettono di entrare nell' intimo di un processo patologico e che in certa guisa ci concedono, per

l'esattezza del metodo, di valutare dei dati quasi matematici sullo stato dell' organismo.

Luisada. Domanda se si suppone di dove vengono i complementi.

Pacchioni. Si suppone dagli organi linfatici.

I Segretari degli Atti
PICCHI L. e LENZI L.

Adunanza pubblica del dì 15 Marzo 1906.

Presiede il Prof. G. MYA, *Presidente.*

Sono presenti i Soci: AZZURRINI, BADUEL, BANTI, BURCI, CACCIA, CELONI, CHIARUGI, FILIPPI, GIUNTOLI, LENZI, LEVI, LUSTIG, MYA, ORLANDINI, PACCHIONI, PELLEGRINI, PICCHI, PIERACCINI, PURITZ, RADAELI, ROSSI, SCHUPFER.

Taddei prof. D. — *Di alcuni fatti istologici che si osservano nei muscoli degli arti in seguito a lesione di un tronco nervoso.*

Avendo intenzione di studiare il processo di riparazione, che si svolge quando si unisca il moncone centrale di un muscolo, il cui tronco nervoso è integro, col moncone periferico di un muscolo paralitico, ho praticata una serie di ricerche sistematiche preventive intese, oltrechè a studiare le modificazioni istologiche, che presentano i muscoli, ai quali fu leso il relativo nervo motore, a ricercare se i muscoli dello stesso arto, non innervati dal tronco nervoso leso, presentassero o no qualche modificazione istologica.

In questa nota intendo dare conto brevemente dei reperti osservati in quest' ultima serie di ricerche.

Ho praticato ventiquattro esperienze su conigli. Con una incisione parallela al margine mediale del muscolo gleno-ulnare, mettevo allo scoperto il nervo mediano. Isolatolo, badando di non ledere menomamente il cubitale, ne praticavo o l'escisione di un tratto di circa 2 cm. o l' incisione e lo strappamento del moncone centrale. Le ferite guarirono tutte di prima intenzione.

Dopo un tempo variabile da 10 a 192 giorni ho ucciso gli animali ed ho sottoposto all' esame istologico i seguenti muscoli: estensore comune delle dita innervato dal nervo radiale, flessore ulnare del carpo

innervato dal cubitale, pronatore rotondo e flessore radiale del carpo innervati dal mediano.

Nei muscoli, dei quali non fu toccato il relativo tronco nervoso, non mi riuscì di rilevare qualche modificazione macroscopica di una certa importanza.

Dal punto di vista istologico invece ho osservato fatti analoghi a quelli che si osservano nei muscoli innervati dal mediano. Si hanno cioè le seguenti principali modificazioni: perdita della striatura trasversale: aumento dei nuclei del sarcolemma, spesso con disposizione a catena e con caratteri del tutto simili a quelli che si osservano nei primi periodi dell' atrofia muscolare: leggiero assottigliamento di alcune fibre. Alcune rare fibre si presentano tumefatte, ad aspetto granuloso, con striatura longitudinale e trasversale poco o punto evidenti.

Questi fatti si osservano non uniformemente in tutti i fascetti muscolari (alcuni di questi anzi irregolarmente interposti tra quelli alterati possono presentarsi di struttura normale); essi si cominciano a riscontrare già negli animali operati da dieci giorni e si accentuano più lentamente di quello che non si osservi nei muscoli, ai quali fu leso il nervo.

I nuclei aumentati di numero si fanno fusiformi, si presentano più intensamente colorati per una diminuzione del carioplasma e un addensamento della cromatina nucleare; solo dopo 45 giorni si può osservare quel fatto, assai frequente ad osservarsi già dopo meno di un mese nei muscoli privati del loro tronco nervoso, la individualizzazione cioè di elementi cellulari a spese del sarcoplasma e dei nuclei del sarcolemma ed il loro distacco dalla fibra muscolare, sicchè si osserva nel connettivo interstiziale un apparente aumento di elementi cellulari per opera di queste cellule muscolari.

Mai ho potuto osservare fatti rigenerativi o ipertrofici accanto a quelli ora brevemente riassunti: mai neppure ebbi a riscontrare fatti di stasi o fatti infiammatori.

Sulla interpretazione patogenetica di questi reperti, che mi sembrano deporre in modo chiaro per un processo non intenso di atrofia, che si istituisce del resto abbastanza presto nei muscoli di un arto, dei quali non fu leso il relativo tronco nervoso, ma che progredisce solo assai lentamente, credo di non potere invocare se non una causa funzionale: io penso che i muscoli normalmente innervati subiscano, in seguito alla inattività assoluta dei muscoli innervati dal mediano, una inattività relativa. Ed in questo concetto mi conforta l' osserva-

zione che il processo atrofico appare un po' più intenso nel muscolo innervato dal cubitale, di quello che non sia nel muscolo innervato dal radiale: ciò secondo me dipende dal diverso grado di inattività a cui erano sottoposti detti muscoli.

Io credo di poter escludere una causa di natura anatomica: non è permesso infatti di pensare che esistano nei nervi, che non furono lesi, delle fibre periferiche ricorrenti, che degenerino in seguito alla lesione del nervo mediano; nè si può pensare che lo strappamento del moncone centrale del mediano abbia potuto determinare lesioni midollari, estendentisi anche ai nuclei di origine degli altri tronchi nervosi dell'arto, perchè gli stessi fatti si osservano anche in seguito alla semplice nevrectomia di un piccolo tratto del mediano.

Neppure accettabile è l' ipotesi che si tratti di modificazioni di natura patologica, dipendenti, ad esempio, dall' ulcera trofica palmare, che io osservai solo in 11 casi su 24 esperienze, anche perchè mancava nei muscoli, da me esaminati, ogni traccia di fatti infiammatorî.

Io mi riprometto di studiare la funzione di questi muscoli sotto lo stimolo elettrico, per vedere se esistano modificazioni funzionali corrispondenti alle modificazioni istologiche da me rilevate.

In ogni modo non mi sembra privo di una certa importanza il fatto, che il processo di riparazione, che si svolge quando si unisca un muscolo, al quale fu leso il nervo motore relativo, ed un muscolo dello stesso arto, il cui nervo non fu toccato, avviene tra muscoli in preda entrambi ad un processo di atrofia, differente solo di grado.

Levi. Domanda se ha fatte ricerche per vedere il resultato ulteriore in modo da vedere la rigenerazione delle fibre muscolari.

Taddei. Ha esaminato i muscoli fino a 192 giorni dopo la lesione dice che ha avuto atrofia e trasformazione in tessuto connettivale.

Levi. Crede che per la loro scarsezza le fibre rigenerate siano sfuggite alla osservazione dell'A. perchè ricerche di altri, fra i quali *Lugaro*, hanno dimostrata la loro presenza.

Taddei. Non ha trovato fibre in via di rigenerazione ma puri e semplici fatti di atrofia.

Burci prof. E. — *Un caso di peritonite generalizzata acutissima da perforazione dell' appendice guarito mediante intervento operatorio.*

L' A. presenta guarito questo individuo operato in condizioni quasi disperate. Eseguì la appendicectomia, la toilette peritoneale

asciutta accurata mediante la eviscerazione, togliendo abbondanti essudati fibrino-purulenti e tre litri circa di un liquido siero purulento; praticò il tamponamento alla *Mikulicz*. Dopo oltre 30 giorni, quando l'ammalato cominciava a riprendere, si formò una pleurite purulenta sinistra. L'A. operò l'empiema. Nel pus si trovò bacterium coli come nell'essudato peritoneale. La guarigione completa avvenne dipoi rapidamente. Questo caso che l'A. mette accanto ad un altro di peritonite acutissima non di origine appendicolare, pubblicato da lui nel 1894, serve per dimostrare ingiustificato il pessimismo della massima parte dei medici e di molti chirurghi verso l'efficacia della laparotomia e del drenaggio peritoneale nelle peritoniti acute generalizzate purulente.

È vero che sono pochi i malati che si salvano, ma l'A. è convinto che quei pochi che guariscono possono veramente considerarsi salvati: crede poi che se ne salveranno di più se non errando la diagnosi non si farà il largo e riprovevole uso di purganti e di clisteri e se i malati verranno avviati più per tempo ai chirurghi: ritiene che le statistiche miglioreranno se per parte loro i chirurghi terranno il giusto conto dello stato generale e specie delle condizioni del centro circolatorio dei soggetti peritonitici e se, intervenendo, non perderanno di mira la condizione causale della peritonite.

Non è vero, come è stato affermato, che il malato malgrado l'intervento chirurgico continui a morire; precipita certamente se l'intervento è tardivo e se le condizioni gravissime vengono allora ad essere peggiorate per la menomazione di quel poco di resistenza vitale che gli rimane, derivante dal trauma operatorio e dal cloroformio.

Che dei malati gravissimi di peritonite acuta generalizzata guariscano lo provano diversi casi oggimai noti perchè resi di pubblica ragione, ai quali l'A. ha creduto opportuno di portare un secondo contributo presentando ed illustrando questo suo caso.

Mya. Domanda se le orine del malato presentavano albumina.

Burci. Risponde che ve ne erano solo traccie.

Banti. Dopo la presentazione interessante del malato guarito vuol tornare sull'argomento delle peritoniti da appendicite, perchè confessa di essere molto incerto sulla condotta da tenere quando esiste peritonite generalizzata. In questi ultimi giorni ha avuto due casi di peritonite diffusa senza sintomi di perforazione. I malati erano tanto gravi che furono lasciati a sè senza richiedere l'operazione e vennero ambedue a morte in brevissimo tempo. Ora si domanda: sarebbe stato meglio l'operare?

La condotta da tenere gli sembra chiara in altre forme di peritonite. Così forme circoscritte non crede conveniente l' operare nel periodo acuto, perchè gli essudati e le adesioni formano una barriera alla perforazione e tale barriera potrebbe invece venire retta dalla mano dell' operatore. Nelle forme diffuse, nelle *prime ore* l' intervento è consigliabile anche quando esistano fatti tossici perchè operando si toglie il focolaio che è origine della peritonite.

Se esiste segno di comunicazione fra peritoneo e intestino è inutile sperare la guarigione, se tale comunicazione non si toglie: perciò l' intervento si può considerare come giustificato anche su moribondi. Ma quando tale comunicazione non esiste o meglio quando ne mancano i sintomi, come può succedere anche per una occlusione della perforazione per essudati plastici, si deve operare? Può lo shock operatorio diminuire le probabilità della guarigione diminuendo la resistenza del malato?

Egli ricorda fatti di peritonite generalizzata per appendicite guariti senza operazione e ricorda anche casi di peritoniti senza perforazione operati e morti.

Gli rimane perciò il dubbio se si debba o no operare nei casi di peritonite acuta diffusa senza perforazione intestinale.

Burci. È d' accordo col prof. *Banti* per il non intervento nelle forme circoscritte, ritiene che nelle forme diffuse acute da perforazione non vi sia discussione imponendosi la chiusura della perforazione, non crede si debba operare solo quando il malato è veramente moribondo perchè il cloroformio e lo shock ne aggraverebbero le condizioni.

Crede che nelle forme generalizzate si debba intervenire più di quanto si è fatto fin qui, il chirurgo deve tentare di salvare questi individui che altrimenti sono votati alla morte: quando non esistano fatti di setticemia l' intervento è sempre utile e se d' altra parte si impone quando esiste la perforazione e quando le probabilità di guarigione sono minime, tanto più sarà utile intervenire quando queste probabilità saranno maggiori.

In condizioni speciali è da limitare l' intervento e cioè quando le condizioni del malato sono gravissime e quando il processo è circoscritto.

Pieraccini. Domanda con quali criteri è possibile al medico distinguere i morituri da quelli che non lo sono, e domanda anche quale è il meccanismo sul quale si basa la guarigione delle peritoniti non perforative operate.

Burci. Non ha fatta la distinzione di morituri e non morituri ma

solo ha detto che il chirurgo deve operare dei malati non dei moribondi. In quanto alla guarigione delle peritoniti si ha come quella di un ascesso squarciato e drenato. La peritonite si può considerare come un vasto ascesso la cui svuotatura sarà sempre di vantaggio al malato.

Banti. Si augura che fra pochi anni non ci sia più per i chirurghi la difficoltà della decisione se debbasi operare o no, perchè manchi la peritonite diffusa da appendicite in grazia dei progressi della coscienza pubblica, che reclamerà sempre l' operazione delle appendiciti nelle prime 24 ore.

I Segretari degli Atti
PICCHI L. e LENZI L.

Adunanza pubblica del dì 22 Marzo 1906.

Presiede il Prof. G. MYA, *Presidente*.

Sono presenti i Soci: AZZURRINI, BADUEL, BANTI, BURCI, CAPEI M., CELONI, CHIARUGI, COCCHI, LENZI, LEVI, LIVINI, LUISADA, LUSTIG, MYA, MARCACCI, PACCHIONI, PELLEGRINI, PICCHI, SCHUPFER.

G. Levi. — *Ulteriori osservazioni sulla struttura dei gangli spinali.*

L'applicazione del metodo di *Cajal* allo studio dei ganglî spinali mi ha dato finora resultati abbastanza favorevoli, permettendomi di dimostrarvi alcune nuove particolarità di struttura.

Ho potuto anzitutto confermare in ganglî di embrioni di Lacerta, Columba, e Sus scrofa l'esistenza di cellule pluripolari, già descritte da *Disse, Lenhossek, Spirlas*, ecc.; questi elementi si riscontravano con maggior frequenza in ganglî nei quali quasi tutti gli elementi da bipolari si erano trasformati in unipolari, cioè in periodi relativamente progrediti nello sviluppo (embrioni di piccione al 7-8 giorno d' incubazione), ma essi non mancavano in ganglî meno differenziati in cui tutte le cellule erano oppositipolari.

Nelle cellule in questione il cilindrasse si divideva a breve distanza dall' origine, anzichè in 2 rami come nella forma tipica, in tre rami di eguale calibro; altre volte si notava la tipica divisione a T

del cilindrasse, ma tanto la fibra centrale che la periferica fornivano delle collaterali; in altre cellule a fibre oppositopolari, il cilindrasse periferico si esauriva a breve distanza dalla cellula di origine, dividendosi in due sottili rami, i quali sembravano entrare in contatto con altre cellule. In ganglî di embrioni molto più giovani (di un embrione di maiale di 24 mill. di lunghezza), prendevano direttamente origine dal corpo cellulare 3-4 rami di calibro eguale fra loro.

Non avendo ancora seguito l'evoluzione di queste cellule, non ho potuto formarmi un' idea esatta, quale forma definitiva sarà da esse raggiunta.

Ho voluto darne un breve cenno, perchè le mie osservazioni mi permettono di escludere nel modo il più assoluto che i prolungamenti accessori di questi elementi rappresentino dei dendriti destinati a scomparire più tardi, come era stato supposto. Mi sembra invece più probabile che coll' ulteriore differenziamento della cellula il loro punto di origine si sposti in senso distale ed essi divengano le collaterali dei cilindrassi descritte da *Dogiel*.

Ma su altre disposizioni certamente non paragonabili con quelle di cui ho dato ora un breve cenno, voglio principalmente richiamare l'attenzione.

Nei ganglî di Chelonî ho riscontrato che quasi tutte le cellule si discostano dalla forma sferica ritenuta come tipica per le medesime; esse sono costantemente provviste di grosse lobulazioni protoplasmatiche e di sottili fibre rigonfie al loro estremo a clava; esistono le più svariate forme di transizione fra le une e le altre. Ma non insisto sulla descrizione di tali forme perchè l' ho già fatto in una nota in corso di pubblicazione nel *Monitore Zoologico*, anno XVII.

Voglio piuttosto dare una sommaria descrizione di alcune particolarità da me viste in ganglî di feti di maiale (di 10,5 cm. di lunghezza) e che offrono molta analogia con quelle caratteristiche dei ganglî di Chelonî adulti. Molte cellule di quei ganglî sono provviste di 2-3 lobulazioni di volume eguale o di poco inferiore a quello della parte principale della cellula che circonda il nucleo, le quali sono congiunte con quest' ultima, talvolta per mezzo d'un grosso e tozzo ponte protoplasmatico, altrove da un prolungamento sottile e lungo, una vera e propria fibra nervosa, molto più esile del cilindrasse; in generale vi è un rapporto inverso fra lo spessore e la lunghezza del peduncolo. Talora due grosse sfere disposte in serie successiva aderiscono all'estremo di una lunga fibra.

Il punto d'origine di questi prolungamenti, qualunque sia il loro

aspetto, si trova indifferentemente a distanza dal cilindrasse od in prossimità di quest'ultimo; oppure i suddetti rami si presentano sotto l'apparenza di rami collaterali del cilindrasse, provvisti al loro estremo di grosse sfere. Ricorderò che la divisione a T del cilindrasse avviene in questa fase non molto lontano dalla cellula d'origine.

Non dubito affatto che queste differenti apparenze costituiscano tappe varie che l'evoluzione dei prolungamenti suddetti percorre nella differenziazione della cellula, sebbene esse si possano incontrare l'una presso l'altra nello stesso ganglio.

Io credo che queste lobulazioni si differenzino dal corpo cellulare per uno strozzamento dapprima superficiale, poi sempre più profondo; il ponte protoplasmatico il quale unisce il lobo alla parte centrale della cellula si assottiglia e si allunga sempre più, ed il lobo si allontana gradatamente dalla cellula.

Come questi strani prolungamenti possano assumere l'apparenza di rami collaterali del cilindrasse, è dimostrato con evidenza dalle mie figure. Non di rado la peduncolizzazione del protoplasma cellulare colpisce appunto la zona della cellula dalla quale si stacca il cilindrasse; per l'assottigliamento del ponte protoplasmatico che congiunge il lobo colla cellula, esso prende un'apparenza molto simile al cilindrasse, e d'altro canto il lobo si sposta lateralmente e si peduncolizza sempre più; allora la parte prossimale del suo peduncolo si confonde completamente col cilindrasse, la sua parte distale prende l'aspetto di una collaterale di quest'ultimo.

Disponendo per il momento di un materiale limitato, non mi è stato possibile di studiare completamente la sorte definitiva di questi lobi; ma se ci riferiamo alle osservazioni di *Cajal* sui gangli di grossi mammiferi (cavallo, asino, vitello ecc.) è facile persuadersi che fra i prolungamenti rigonfi al loro estremo descritti da quell'A. e quelli di cui ora mi occupo, vi deve essere una stretta corrispondenza. Ma quello che sorprende di più in questo confronto è la sproporzione fra il volume grande, rispetto al corpo cellulare, delle sfere nei feti e quello relativamente piccolo che è caratteristico delle formazioni corrispondenti nei mammiferi adulti; è probabile che queste espansioni del corpo cellulare raggiungano poco dopo il loro primo abbozzarsi il volume definitivo e non seguano affatto l'enorme accrescimento del corpo cellulare; perchè è appena necessario che io rammenti, trattandosi di cosa notissima, che le cellule dei gangli spinali, come tutte le cellule nervose crescono molto in grandezza durante lo sviluppo embrionario.

In alcuni casi è probabile che il peduncolo possa allungarsi molto durante lo sviluppo; altrimenti non si spiegherebbero le lunghissime fibre coll'estremo clavato descritte da *Cajal*.

In quanto all' interpretazione di queste formazioni, non posso accettare quella di *Cajal*, che esse rappresentino qualche cosa d'analogo ai corpuscoli sensitivi di *Krause;* la loro struttura identica a quella del protoplasma cellulare ci permette di ritenerle come vere espansioni di quest' ultimo.

Il fatto che non sono riuscito finora a dimostrarne l'esistenza in mammiferi di mole inferiore al maiale (in topi adulti mancavano certamente, parimenti in feti e neonati di cavia, in cani neonati erano rarissime) mi farebbe supporre che esse siano una speciale forma di espansione del protoplasma, resa necessaria dalla maggior mole dell' animale. Da altre mie ricerche sul volume delle cellule, di cui mi occupo da qualche tempo, mi risulta che le cellule nervose in genere, ed in particolar modo quella dei ganglî sensitivi, crescono in proporzione alla mole dell' animale; è possibile che non potendo il diametro della cellula sorpassare un determinato limite, senza che le condizioni di nutrizione divengano troppo sfavorevoli (legge di *Spencer*), il protoplasma si espanda sotto questa forma certamente più adatta agli scambî nutritizi.

Ma come si spiegano le notevoli differenze, esistenti nell' apparenza e sopratutto nell'epoca della comparsa delle problematiche formazioni, fra mammiferi e Chelonî? In questi ultimi esse appaiono in un periodo molto progredito dello sviluppo: in giovani esemplari di *Emys* europea le cellule dei ganglî erano quasi tutte regolarmente sferiche e soltanto singoli elementi presentavano qualche piccolo lobo con grosso peduncolo. In esemplari più grossi invece si notano forme svariate di espansioni cellulari.

I dati di fatto che possiedo non mi permettono ancora di spiegarmi chiaramente tale discordanza; ma tenendo conto del lentissimo sviluppo post-embrionale dei Chelonî, è lecita la supposizione che anche negli esemplari più grossi di quest' ordine da me esaminati (Testudo, del peso di circa 1 kg.), le cellule del ganglio non avessero raggiunta la forma loro definitiva e che le grosse lobulazioni protoplasmatiche da me osservate in quelle rappresentassero prolungamenti cellulari in via d' evoluzione.

Pacchioni dott. D. e **Carlini.** — *Ulteriori ricerche sulla funzione metabolica del fegato.*

Gli OO. proseguendo le loro ricerche sulla funzione metabolica del fegato, hanno voluto, a conferma di ciò che essi avevano otte-

nuto precedentemente coll' albume d' uovo, eseguire ulteriori esperienze servendosi di albumine differenti, come siero di sangue di bove, sieri precipitanti ed emolitici per il sangue dell' animale da esperimento, e albumine delle piante. Confrontando i resultati ottenuti colle iniezioni endoportali e nelle vene periferiche, con i reperti delle loro prime ricerche, si sentono sempre più autorizzati a mantenere e rafforzare la loro ipotesi, che il fegato cioè sia dotato della proprietà di elaborare le albumine eterogenee arrivategli col circolo portale in modo da renderle fissabili da parte dei varî tessuti.

Banti. Domanda se i fatti osservati dagli OO. non si potessero interpretare in altro modo. E nota l'azione nettamente svelenatrice del fegato che facilita l'eliminazione di sostanze tossiche per l'organismo e le rende innocue; è noto che anche in vitro il contatto con succo di fegato può diminuire moltissimo l'azione tossica di veleni anche assai potenti (per esempio il solfato di atropina); non potrebbero le albumine eterogenee iniettate dagli OO. esser modificate nella loro tossicità senza per questo esser rese più assimilabili?

Pacchioni. L' interpetrazione sostenuta dagli OO. è esposta solo come una ipotesi. Ritengono che il fatto che dà maggior valore di probabilità alla loro ipotesi consiste nella fissazione da parte dei tessuti delle albumine eterogenee quando esse siano iniettate entro la porta. Il ritrovarle fissate nei tessuti depone in favore della loro ipotesi, e sta contro alla distruzione da parte del fegato delle albumine eterogenee iniettate.

Silvestrini. — *Sugli effetti dell' estratto del lobo posteriore ipofisario sul cuore.* (Non consegnato il manoscritto).

I Segretarî degli Atti

PICCHI L. e LENZI L.

Adunanza pubblica del dì 29 Marzo 1906.

Presiede il Prof. G. MYA, *Presidente.*

Sono presenti i Soci: BURCI, CACCIA, CELONI, CHIARUGI, COCCHI, DEL GRECO E., LENZI, LUSTIG, MYA, OREFICI, ORLANDINI, PACCHIONI, PICCHI, PIERACCINI, PURITZ, SCHUPFER, TADDEI.

Picchi dott. L. — *Un caso di tifo senza lesioni intestinali.* (Con proiezione di microfotografie).

Riferendosi a due casi di setticemia tifica comunicati a questa Accademia il 24 giugno 1899 e che gli dettero occasione al riassunto di tutti i casi allora noti nella letteratura (vedi *Sperimentale,* anno LIII, n. 4), l'O. dà notizia di un terzo caso che ha potuto ultimamente studiare.

Si tratta di una giovanetta di 13 anni accolta nel 2° turno medico di S. M. Nuova in 25ª giornata di malattia facilmente diagnosticabile per tifo, (il contagio pare sia avvenuto da un coinquilino). Il decorso nell'Ospedale, regolare per i primi otto giorni, si aggrava in seguito per fenomeni meningei e la malata muore in 39ª giornata di malattia. La necroscopia rivela fatti di bronco polmonite bilaterali e meningite purulenta della volta e della base assai diffusa ed intensa. L'intestino esaminato accuratamente appare macroscopicamente integro: l'esame microscopico vi svela una lievissima necrosi superficiale della muccosa sull'ultima placca del *Peyer* con lievissimo aumento degli elementi linfatici nella medesima e una tipica e nettissima linfangite dei linfatici della parete (le proiezioni di microfotografie illustrano questi fatti). Nelle meningi l'esame microscopico concorda col macroscopico.

Le ricerche batteriologiche hanno dimostrato che il pus delle meningi, il sangue, il succo splenico, contenevano in cultura pura ed abbondante un bacillo corto, mobile che per le caratteristiche culturali e biologiche è stato identificato col bacillo del tifo.

L'O. fa risaltare l'interesse del caso da lui studiato sia per l'assoluta mancanza di lesioni intestinali in un caso di tifo decorso oltre 5 settimane, sia per la localizzazione meningea da considerarsi come fatto secondario verificatosi negli ultimi giorni di malattia sia anche nell'abbondante quantità di bacilli ritrovati nel sangue che è la caratteristica, secondo il prof. *Guizzetti,* della vera setticemia tifica.

* * *

Il presidente annunzia che l'Accademia in adunanza privata ha approvata all' unanimità la relazione che la Commissione incaricata ha presentato sui lavori dei concorrenti al premio Galligo. La relazione in parola firmata dai commissari prof. *Chiarugi* e dott. *Celoni* e dal relatore prof. *Lustig* dichiara meritevole del premio il lavoro contrassegnato col motto *Omnia tempus habet*, che nella busta sigillata corrispondente porta il nome del dott. *Carlo Francioni*; quindi dal presidente viene proclamato vincitore del premio il medesimo dottore *Francioni*.

Il presidente annunzia poi che dietro proposta del prof. *Banti* sarà dato principio ad una serie di adunanze speciali scientifico-pratiche, per le quali sarà scelto un tema di attualità e nominato un relatore.

Avverte, che la prima di queste adunanze avrà probabilmente luogo l' ultimo giovedì del mese di Aprile, e che chiunque potrà proporre temi di discussione, che previa approvazione della presidenza, saranno assegnati ad un relatore il quale non potrà esser nominato più tardi di quindici giorni prima di quello fissato per la discussione.

I Segretarî degli Atti
PICCHI L. e LENZI L.

Adunanza pubblica del dì 5 Aprile 1906.

Presiede il Prof. G. CHIARUGI, *Consigliere*.

Sono presenti i Soci: BURCI, CACCIA, CELONI, CHIARUGI, FARALLI, FRANCIONI, GIARRÈ, GIUNTOLI, LENZI, LIVINI, LUISADA, G. MARCHETTI, OREFICI, PACCHIONI, PELLEGRINI, PICCHI, PURITZ, SALAGHI.

Mya prof. G. — *Brevi appunti sull'etiologia e la nosologia della meningite cerebro-spinale attualmente dominante.*

Sin dal 1893, epoca in cui introdussi la puntura lombare nella clinica pediatrica fiorentina, mi sono occupato delle meningiti dal punto di vista etiologico.

Però la mia attenzione sulla meningite cerebro-spinale purulenta con carattere epidemico venne soltanto richiamata nell' anno 1897, epoca in cui a breve distanza potei osservare un certo numero di casi.

Il risultato di queste ricerche si trova consegnato in una pubblicazione del Prof. *Comba*, allora mio assistente, « Reperto del meningococco del *Weichselbaum* in cinque casi di meningite cerebro-spinale » (*Settimana medica dello Sperimentale*, anno 1898, n. 44-45); il quale per primo dimostrò che anche in Italia la meningite cerebro-spinale a tipo tetanico (il *Genickstarr* dei Tedeschi) è dovuta ad uno speciale microrganismo descritto per la 1ª volta da *Weichselbaum* nel 1887. Affermò il *Comba* recisamente che il meningococco in questione possiede in proprio tali caratteri da distinguerlo da tutti gli altri agenti meningitogeni. Prima d'allora era opinione dominante in Italia — cito i nomi di *Bozzolo*, *Foà*, *Quadri*, *Righi*, ecc. — che la meningite cerebro-spinale epidemica fosse prevalentemente dovuta al diplococco di *Fränkel*, che in determinate condizioni avrebbe assunto particolari attitudini aggressive per le meningi, al punto da meritare secondo il *Foà* il distintivo di meningococco.

I caratteri del meningococco descritto dal *Comba* nei nostri casi di meningite corrispondevano integralmente a quelli di *Weichselbaum:*

1° facile, anzi prevalente frequenza del microrganismo nell' interno delle cellule purulente, donde il nome di meningococco intracellulare assegnatogli da *Weichselbaum*.

2° forma prevalentemente diplococcica a chicco di caffè (tipo del gonococco) ma altresì a tetradi e a monococchi.

3° notevole varietà nelle dimensioni delle singole forme.

4° decolorabilità costante col metodo di *Gram*.

5° scarsa e per lo più mancante azione patogena sugli animali da esperimento.

6° rapida esauribilità nei terreni di cultura.

7° accrescimento più rapido e facile nel siero di *Löffler*, anzichè nei mezzi comuni di coltura.

8° carattere aerobico assoluto.

9° colonie opache, tonde, di un discreto volume.

Nel periodo consecutivo al biennio 1897-98 ho continuato a studiare i casi di tale malattia, che erano ricoverati nella mia clinica ed eccone i risultati.

Nell'anno 1899 si ebbe un caso solo, proveniente da Firenze (Via di Camaldoli); nel 1900 un caso (Via del Romito); nel 1901 due casi (Sesto e Firenze); nel 1902 un caso (San Bartolo a Cintoia); nel

1903 un caso (Via Cento Stelle); nel 1904 quattro casi (Sesto Fiorentino, Quinto e due a Firenze).

Nell'anno 1905, anno in cui infierì l'epidemia in Germania, nella Clinica non venne portato alcun caso, e nessun caso notai nella pratica privata.

Invece nell'ultimo bimestre del corrente anno cadde improvvisamente sotto la mia osservazione un numero discreto di casi; ma, fatto importante a rilevarsi, i casi furono notati quasi contemporaneamente in punti lontani tra loro, e senza possibilità di reciproco contagio. Il 1° caso concerneva un caso proveniente da Trieste, in cui i primi sintomi (vomito, febbre) comparvero durante il viaggio. Si trattava di una forma gravissima, in cui il liquido cerebro-spinale pullulava di cocchi extra-cellulari, e si ebbe per esito la morte. Il 2° caso venne da me visto in consulto a Genova (diagnosi clinica, ma molto verosimile). Finalmente 4 casi caddero sotto la mia osservazione in Clinica, dei quali uno soltanto proveniente da Firenze (Via di Camaldoli), gli altri dai dintorni. Fu sopratutto importante il caso di un lattante, tenuto a balia al Burchio, comune di Incisa Valdarno. In codesta località, secondo le informazioni esatte del medico condotto locale (Dr. *Favilli*) vi fu un focolaio di 7 o 8 casi scoppiati quasi simultaneamente. Due altri casi furono da me visti nel comune di Sesto Fiorentino: in entrambi il Dr. *Cassioli* praticò sollecitamente la puntura lombare; e nel mio laboratorio venne isolato il meningococco. È noto che in questo periodo di tempo si ebbero altri piccoli focolai in Calabria, a Civitavecchia, vicino a Bologna, e in qualche altra località. Ciò dimostra che un carattere fondamentale della epidemia attuale di meningite cerebro-spinale non è la propagazione serpiginosa del contagio da zona a zona come avviene ad esempio per il morbillo, il vaiolo, la scarlattina, ma lo scoppio simultaneo in regioni spettanti sì ad una medesima nazione, ma non aventi tra loro alcuna diretta relazione. Si direbbe che il primo fatto a manifestarsi è la disposizione diffusa alla malattia meningea; il contagio non esercita che un influsso secondario. Fu infatti notato che contemporaneamente allo spesseggiare dei casi di meningite cerebro-spinale si fanno fitti anche i casi di meningite tubercolare; infatti in questo periodo di tempo (2 mesi circa) tra clinica e pratica privata ho osservato circa quindici casi di questa ultima malattia. Per parte mia, ho sempre avuto una mediocre fede nel carattere contagioso della meningite cerebro-spinale e ritengo eccessive le disposizioni emanate dall'Ufficio centrale di Igiene Germanico. Ho sempre tenuto i casi di meningite nelle infermerie comuni, e dal 1897 in

poi non ho mai osservato un caso di contagio. Per me la caratteristica della epidemia meningitica consiste sulla simultaneità dello scoppio di casi identici analogamente a quanto avviene per le polmoniti, le angine streptococciche, ed altre forme di infezioni interessanti con predilezione un organo (ghiandole linfatiche, endocardio, reni). Con ciò non escludo che da un malato, mediante contatti prolungati, uso promiscuo di letti e di biancheria, la propagazione del male non possa avvenire; certo esso si effettua molto più difficilmente di quanto non avvenga per le malattie eminentemente contagiose più sopra mentovate.

In tutti i casi seguiti nella mia Clinica dal 1897 in poi, compresi gli attuali, venne sempre isolato il meningococco coi caratteri a lui assegnati dal *Weichselbaum* ed allievi; confermati da numerosi osservatori, che seguirono l'epidemia tedesca.

Mi preme di rilevare in prima linea che il cocco isolato nei casi osservati consecutivamente al lavoro di *Comba* mostrò costante la decolorazione col metodo di *Gram*. È noto che in Germania *Jäger* ed *Heubner* descrissero una varietà del meningococco, che avrebbe avuto come suo carattere saliente la resistenza alla decolorazione col *Gram*; e su tale argomento ci fu una discussione molto nutrita tra *Jäger*, *Heubner* ed allievi e *Weichselbaum*, *Manteuffel*, *Schottmüller*, *Albrecht* e *Ghon*. Questi ultimi sostengono recisamente che i germi resistenti al *Gram* e forniti di altre proprietà differenti dal tipo primitivo di *Weichselbaum*, o sono attribuiti ad associazioni batteriche (infezioni miste col diplococco lanceolato di *Fränkel*) o ad impurità accidentali. Io divido l'opinione di *Weichselbaum*; e sono assolutamente convinto (in base ormai a numerose osservazioni) che il meningococco di *Weichselbaum* e il diplococco lanceolato sono due microrganismi appartenenti a specie diverse senza possibilità di trapasso dall'una all'altra. Anche dal punto di vista clinico vi è sostanziale differenza tra le meningiti purulente prodotte dalle 2 specie batteriche.

La meningite cerebro-spinale attualmente dominante anche da noi ha per suo carattere clinico costante la contrattura dolorosa della nuca con la cefalea e le algie lungo la colonna vertebrale, ai lombi, agli arti. Sono costanti l'esagerazione dei riflessi tendinei, il fenomeno di *Koernig*, associato ben sovente al sintoma del *Babinski*. Un altro fatto caratteristico è la stabilità della sindrome clinica, che può mantenersi invariata per settimane e mesi. Di fianco alla forma fulminea (*siderans*) che non oltrepassa i 5 o 6 giorni, rara secondo la mia esperienza, trovasi la forma acuta da 2 a 4 settimane, e la forma subacuta e lenta

che può durare anche per alcuni mesi, facendo lento trapasso — nei piccoli bambini — all' idrocefalo (varietà postmeningitica). I bambini colpiti da quest'ultima varietà mantengono immutata la loro posizione rigida col capo rivolto all'indietro, conservano integro il sensorio; sono anche abbastanza tranquilli, quando non vengono mossi, ma urlano di fronte ai cambiamenti di posizione; conservano l'appetito, anzi sono spesso voraci. Dimagrano notevolmente, fino a ridursi allo stato di scheletri; ciò che non impedisce in qualche caso la completa guarigione anche dal lato del sistema nervoso, come vidi due anni or sono in un caso della Clinica ed in un altro caso seguito a Sesto. Anatomicamente si ha in questi casi il quadro della *simple basic posterior meningitis* di *Carr*, che già lo *Still* attribuì anni sono al meningococco di *Weichselbaum*. I bambini, che resistono meglio alla malattia sono quelli, che hanno oltrepassato il 3° anno di vita (sopratutto tra il 9° e il 15° anno di età). I lattanti per lo più soccombono oppure offrono l' esito in idrocefalo.

Il meningococco molto spesso non è intracellulare. Nei liquidi estratti con punture successive può variare la sua posizione relativamente alle cellule purulente. In genere avrei notato più facile la guarigione nelle forme in cui il meningococco si presentò scarso e prevalentemente intracellulare. Quando esso in liquidi estratti successivamente si mantiene abbondante ed extracellulare, la prognosi è generalmente infausta e più grave e dolorosa la sintomatologia clinica.

A differenza di quanto si verifica per le meningiti da bacillo di *Pfeiffer*, nella forma da meningococco sono eccezionali le encefaliti e le mieliti.

Circa alle sue vie di penetrazione, non divido l'opinione di coloro che ammettono come costante la penetrazione dalle fosse nasali o dalla faringe superiore (*Westenhöffer*).

Non sempre ne' miei casi si ebbe la precedenza o la concomitanza del catarro rino-faringeo; ed al tavolo anatomico la sua constatazione. Circa alla dimostrazione del meningococco nel secreto nasale e faringeo essa non fu notata che raramente ne' miei casi; e d' altra parte non è facile, data la molteplicità delle forme coccacee esistenti in tali umori. È probabile che ricorrendo alla prova dell'agglutinazione potremo avere a tale proposito dati più sicuri di quelli finora esistenti. Ritengo con qualche autore tedesco più recente, che convenga pensare all'arrivo del meningococco alle meningi per via ematogena.

Quanto alla cura, sono partigiano convinto della puntura lombare precoce, ripetuta ogni 4 o 5 giorni. Non ho molta fiducia nelle inie-

zioni endorachidee di liquidi medicati (iodo, sublimato, collargolo). Aggiungo di solito l'uso interno del iodo, i bagni caldi, l'isolamento in ambienti oscuri e al riparo da impressioni sensoriali violente. Come già dissi, ho visto guarire individui dopo 3 o 4 mesi di malattia, quando la loro estrema emaciazione, l'esistenza di decubiti estesi facevano presagire un esito letale. Sono di buon augurio la persistente voracità, l'integrità del sensorio, ed il mancante aumento di volume cranico nei piccoli bambini.

Giarrè comunica che dal 1900 in poi ha osservato in bambini 8 casi di *meningite acuta*, di cui 1 dovuto a bacillo di *Pfeiffer* e 7 a *meningococco*. 6 volte quest' ultimo microorganismo aveva i caratteri morfologici ed etiologici indicati da *Weichselbaum*, ma recentemente in un caso che è tuttora degente nel suo turno, e in cui potè praticare la 1ª rachidocentesi sull'inizio della malattia, trovò nel liquido cefalorachidieno un diplococco extracellulare resistente al Gram e virulentissimo pel topo; invece con punture lombari fatte successivamente mano a mano che i sintomi acuti andavano attenuandosi, ottenne dal liquido estratto un meningococco tipico, intracellulare, non resistente al Gram e di scarso o nullo potere patogeno pel topo.

Crede quindi che ancora non sia detta l'ultima parola su certi caratteri del meningococco e che per lo meno giova mantenere la distinzione fra il tipo di *Weichselbaum* e quello di *Jäger-Neubner*. A questi ultimi giorni appartengono 3 dei casi da lui osservati, il che parla per una recrudescenza epidemica della meningite cerebro-spinale, che del resto in altri anni si è osservata in forma sporadica nei bambini. Malgrado un isolamento assai relativo, a conferma di quanto ha detto il prof. *Mya*, non ha mai visto casi di contagio in altri bambini degenti nel suo turno.

Banti. Sulla meningite cerebro-spinale è da tempo rivolta l'attenzione della sua scuola. Il prof. *Banti* dice che fino ad oggi in tutti i casi (non solo sporadici, ma anche epidemici) negli adulti fu sempre trovato il diplococco lanceolato capsulato, il quale aveva tutti i caratteri tipici del diplococco di *Fränkel*.

Esclude in modo assoluto che potesse trattarsi di un' infezione mista, e quindi ciò dimostra ancora una volta, che possono aversi delle vere epidemie di meningite cerebro-spinale da diplococco di *Fränkel*, oltre a quelle da meningocco del *Weichselbaum*.

Mentre fino a questi ultimi tempi il prof. *Banti* non aveva mai visto negli adulti una meningite cerebro-spinale da meningococco, ora in breve volgere di tempo ne ha osservati tre casi.

Due di questi si riferiscono a padre e figlio ammalatisi con l' intervallo d' una settimana. Il padre è morto. In tutti i casi fu trovato il meningococco del *Weichselbaum* (microorganismo che si decolorava col metodo del *Gram*, che era contenuto nelle cellule dell' essudato, che non si coltivava a basse temperature e che invece sviluppava bene a 37, che inoculato agli animali non riesciva patogeno, che aveva una forma a chicco di caffè, ecc.).

Questo insolito reperto forse accenna che ci troviamo adesso sotto la minaccia di epidemia di meningiti da meningococco. Infatti l'80 % di questi casi si verifica nei bambini; se ora invece questi casi si sono verificati negli adulti, ciò dimostra forse una maggiore virulenza nei germi.

Quanto alla maniera con la quale l' infezione meningococcica avverrebbe nell' uomo, l' opinione più diffusa è che il germe giunga ai centri nervosi attraverso le vie naso-faringee, per l'intermezzo dei linfatici. Questa idea fu avvalorata dai recenti resultati necroscopici del *Westenhöffer*, il quale trovò sempre contemporaneamente l'infiammazione della faringe, e vide che da parte dell' encefalo la intensità massima dei fatti morbosi era a livello dell' ipofisi.

Nei casi osservati dal prof. *Banti* queste alterazioni faringee non furono confermate. In quello venuto a morte i fatti flogistici nei centri nervosi erano tenuissimi e quasi mancavano e la massima infiammazione e la massima raccolta purulenta era nelle meningi spinali ed in corrispondenza del cervelletto e del verme.

Nel malato che il prof. *Banti* curò e che tuttora vive, i fenomeni furono assai miti dal lato cerebrale. L' intelligenza fu un poco obnubilata ma poi tornò presto al normale. I fenomeni spinali per contro furono e continuarono ad esser gravi. Lo stesso accadde in una donna, e così si sarebbero avuti due casi nei quali per i sintomi clinici si deve ammettere che l' infiammazione basilare era stata molto meno intensa che non quella delle meningi spinali, ciò che non parlerebbe in favore della ipotesi dell'A. tedesco sopra ricordato.

Così, come il prof. *Banti* già sostenne per le meningiti da diplococco, se pure non può escludersi che l' infezione sia avvenuta dalla faringe in qualche caso, certo è che il più di frequente essa era d'origine ematogena.

Quanto all' ipotesi affacciata dal prof. *Giarrè* intorno alla possibile identità del diplococco di *Fränkel* e del meningococco del *Weichselbaum* ecc., la questione è molto discussa da alcuni. Però il prof. *Banti* si trova costretto a dichiarare che avendo voluto rileggere le memorie

originali di quegli autori che sostengono l'identità dei due microrganismi, trovò invece delle contraddizioni e degli errori. Per conto proprio egli non può in alcun modo ammettere che il diplococco del *Fränkel* ed il meningococco del *Weickselbaum* possano trasformarsi l'uno nell' altro.

Relativamente al caso del quale parla il prof. *Giarrè* pensa che possa trattarsi d'una infezione mista, cioè di un'infezione meningitica da diplococco e da meningococco. Dopo la scomparsa d' uno di questi microorganismi si è avuta la persistenza dell'altro. Così interpretato il caso del *Giarrè* potrebbe esser meglio spiegato che con qualunque altra ipotesi.

Quanto al modo di trasmissione della malattia, non si hanno oggi nozioni sicure. Il contagio deve ammettersi senza dubbio ed anche nei casi riferiti dall'O. relativi a due malati nella stessa famiglia deve pensarsi a questo modo di trasmissione, ma ad ogni modo l'agente del contagio non deve trasmettersi per l' aria e deve avere una vitalità limitata. Così soltanto si spiegano le ristrettissime epidemie di meningite, localizzate ad una città, a poche case, ad una caserma ecc. Pur troppo però regnano grandi incertezze su questo argomento, come viene dimostrato dalla scarsa efficacia, che le severe misure d'isolamento applicate dal governo prussiano hanno avuto sull'epidemia della Silesia.

Il prof. *Banti* si dimostra convinto della benefica influenza della puntura lombare, la quale diede sempre una attenuazione dei sintomi. Egli tolse 25-30 cm. cubici nelle prime punture e 20 nelle successive, e pensa che il beneficio che si ottiene dipenda dalla diminuzione della tensione intrameningea e dalla evacuazione di una certa quantità di pus, venendo così sottratta una parte almeno del materiale infettivo.

Assume la Presidenza il Prof. G. MYA, *Presidente.*

Pieraccini G. e **Maffei R.**, — *La curva della produzione utile esterna raccolta negli operai manuali ed intellettuali, sul campo del lavoro.*

Gli OO. si sono proposti di studiare l' andamento della produzione nel lavoro muscolare e mentale — che è poi quanto dire la *curva della fatica* — sul campo pratico del quotidiano lavoro. Per ciò fare hanno preso in considerazione il lavoro di alcuni operai occupati in mansioni con produzione, a così dire, omogenea; e precisamente hanno studiato la curva della produzione di lavoro utile esterno in 6 differenti gruppi di operai: copisti, contadini-vangatori, scalpellini, bullettai, chiodai e tipografi-compositori (composizione a cas-

setta). Le molte difficoltà che presenta tal genere di ricerche, non hanno permesso che queste stesse ricerche fossero estese ad un gran numero di operai, ma in ogni modo riflettono sei distinti gruppi di operai sommanti ad oltre 20 operai manuali. L' importanza peraltro delle resultanze ottenute dagli OO., è assicurata, così almeno essi ritengono, se non dal troppo ricco numero delle ricerche, dalla univocità e dall'armonia dei resultati medesimi. Le indagini furono opportunamente messe al coperto da eventuali cause di errore, intrinseche od estrinseche al lavoro ed ai lavoratori.

Senza entrare nei particolari delle diverse esperienze, e senza dire di tutte quante le esperienze, gli OO. presentano le curve della produzione offerta da 7 vangatori di terra, da quattro scalpellini (produzione valutata in metri quadri) e da 6 tipografi. Da questo primo gruppo di dati risulta che per tutti quanti gli operai, il primo periodo di lavoro (prima ora) dà costantemente una produzione di lavoro meccanico esterno inferiore a quello della seconda ora; che il secondo periodo di lavoro (seconda e terza ora) segna un massimo di produttività, talvolta non più raggiunta nel resto della giornata; che l' ultimo periodo del lavoro antimeridiano segna una decadenza nella produzione, e che la discesa nella produzione di lavoro utile, la quale ha pure una sosta anzi il più spesso uno storno indietro per dato e fatto del riposo del mezzogiorno, si fa poi sempre più sentita mano a mano che si avanza nelle ore del lavoro pomeridiano, per raggiungere un minimo coll' ultima ora. (Dato un orario ordinario di lavoro).

Queste resultanze, le quali valgono a porre in evidenza la legge che governa la produzione utile esterna nel lavoro quotidiano dei nostri operai, trova la sua prima conferma ed illustrazione nella produzione quantitativa e qualitativa di un secondo gruppo di 4 tipografi-compositori, misurata la prima dal numero delle linee piene di composizione compiuta di ora in ora, valutata la seconda dal numero degli errori tipografici intercalati nel testo. Orbene, le resultanze di molte indagini su bozze di primo getto (compositori a cassetta) confermarono agli OO. la legge generale sopra enunciata sulla curva del lavoro, od almeno quella che essi ritengono « legge generale o normale del lavoro ».

È un fatto importante, notato dagli OO., che collo insorgere della fatica, ossia col diminuire del numero delle linee di composizione, aumentano gli errori tipografici, e non già in senso relativo ma in senso assoluto, tanto che questi due esponenti della fatica si presentano fra loro in ragione inversa.

Questo ultimo fatto, dimostrante come il numero degli errori possa essere tranquillamente assunto a misura della fatica fisico-psichica, sollecitò gli OO. a ricercare la curva della fatica mentale nei ragazzi delle scuole, a mezzo di testi-mentali e precisamente a mezzo della dettatura. Furono sottoposti alla prova 1139 alunne, delle cinque classi elementari, distribuite in 35 aule; cosicchè si ebbero 35 differenti esperimenti.

Si fecero tre prove in un medesimo giorno; la 1ª alle ore 9, ossia subito allo inizio del lavoro; la 2ª alle ore 11 e la 3ª alle ore 14.

L' orario era così suddiviso:

Dalle ore	9	alle	10,30,	lavoro;
»	10,30	»	11	riposo in classe;
»	11	»	12	lavoro;
»	12	»	13	refezione e ricreazione;
»	13	»	14	lavoro.

I resultati complessivi della dettatura eseguita dalle 1139 alunne, valutati dal numero degli errori presi in cifra assoluta e distribuiti nelle tre successive prove, furono:

I prova	II prova	III prova
2074	1634	2407

ossia, fatta la media, ogni scolaro ha fatto successivamente nelle tre prove un numero di errori pari a:

I prova	II prova	III prova
1,82	1,44	2,11

Tale resultato oltrechè dalla cifra assoluta degli errori e dalle medie, balza fuori dallo esame seriato dei resultati delle 35 aule in cui erano raggruppate le 1139 scolare. Infatti gli OO. hanno trovato che delle 35 aule-esperimento, si uniformarono alle legge normale del lavoro 23 e se ne allontanarono 12 ossia si ebbe una percentuale di 65,71 e 34,29 respettivamente.

Quando poi di queste stesse 35 aule-esperimento, gli OO. ricercarono il numero di quelle che si trovarono allenate alla seconda prova, trovarono che le aule allenate furono 25 e 10 le affaticate, ossia 71,43 e 28,57 respettivamente. Infine le aule più affaticate alla terza prova che alla seconda, furono 30 sopra il totale di 35, ossia, fatte le percentuali, 85,71 di fronte a 14,29.

Così, presi complessivamente questi dati sul lavoro cerebrale, si trova che collimano con quelli raccolti nel lavoro manuale, e che qui

come là dobbiamo distinguere nella produzione: *un primo periodo di preparazione o di allenamento al lavoro; un secondo periodo a produzione ottima, cui sussegue un periodo a produzione elevata e costante; finalmente un periodo d'insorgente affaticamento, il quale si fa sempre più grave col procedere del lavoro, ma che tuttavia può venire arrestato e risollevato nella sua discesa da un opportuno riposo* (d'ordinario è lo effetto del riposo del mezzodì) *per ritornare subito dopo e sempre più spiccatamente incalzante e manifesto.*

Gli OO. ritengono che le loro ricerche sulla curva del lavoro muscolare raccolte sul campo del lavoro pratico quotidiano, non abbiano precedenti; invece si studiò da diversi AA. la fatica mentale, specie a mezzo dei testi mentali. Il lavoro muscolare fornì peraltro larghissimo argomento d'indagine al fisiologo, e queste indagini si possono riassumere ricordando che la fisiologia ha sempre rappresentato la fatica con grafiche ad andamento parabolico, cominciando dalla curva del *Kroneker* giù fino a tutte le curve del *Mosso* e del *Treves*.

Ora a queste curve tracciate dalla fisiologia sperimentale rispondono le curve raccolte dagli OO. nel campo pratico; ed alle resultanze sulla curva della fatica mentale raccolte successivamente dal *Sikowsky*, dal *Kräpelin*, dal *Laser*, dal *Keller* e dal *Bellei* e da altri, rispondono le resultanze raccolte dagli OO. sugli alunni delle classi elementari delle scuole comunali fiorentine.

Peraltro, tutto questo affermando, gli OO. tengono a mettere bene in rilievo che se la legge generale del lavoro normale pratico quotidiano risponde realmente a quella che dai loro studî e da quelli di precedenti AA. apparisce, tuttavia si deve aggiungere che a questa legge numerose si oppongono le eccezioni, sia dovute alla natura del lavoro, sia legate all'operaio preso come individualità. Per rapporto all'operaio multipli e complessi sono infatti i coefficienti che possono intervenire a modificarne le capacità produttive. Questi coefficienti o fattori, vanno poi distinti in antropologici od individuali e di ambiente; questi ultimi a loro volta in economico-sociali e fisico-chimici.

Radaeli. — *Tre casi di sifilide ereditaria.*

Presenta i preparati microscopici dimostrando la spirocheta pallida nei polmoni, nella milza e nelle ghiandole linfatiche, rimanda la comunicazione alla prossima adunanza.

I Segretarî degli Atti
PICCHI L. e LENZI L.

Adunanza pubblica del dì 26 Aprile 1906.

Presiede il Prof. G. MYA, *Presidente*.

Sono presenti i Soci: BANTI, BESSONE, CELONI, GIUNTOLI, LENZI, LIVINI, LUISADA, LUSTIG, MYA, PICCHI, PIERACCINI, PIERAGNOLI, RADAELI, SALAGHI.

Radaeli. — *Ricerche sulla spirocheta pallida nella sifilide ereditaria.*

La scoperta di *Schaudinn* ed *Hoffmann* ha trovato, poco dopo esser stata annunciata, una importante conferma in due ordini di fatti. Da una parte *Metschnikoff* e *Roux* constatavano la presenza della spirocheta pallida nei sifilomi sperimentali e nelle papule della scimmia, dall' altra *Buschke* e *Fischer* trovavano il microrganismo di *Schaudinn* ed *Hoffmann* nel succo splenico di un sifilitico ereditario. All' osservazione di *Buschke* tenevano dietro, per quello che riguarda la sifilide ereditaria, le pubblicazioni di *Levaditi*, di *Hoffmann*, di *Babes* e *Panea*, di *Bodin*, di *Nigris*, di *Bronnum* i quali tutti avevano potuto dimostrare la spirocheta nel materiale raccolto dalla cute o dagli organi interni di bambini affetti da sifilide ereditaria o congenita.

Quando poi per opera di *Volpino* e di *Levaditi* furono trovati due metodi che permettono di dimostrare la spirocheta nei tessuti, allora non solo si poterono confermare su nuovi casi i primi reperti, ma si poterono studiare le localizzazioni del microrganismo nei diversi organi ed i suoi rapporti colle alterazioni anatomo-patologiche degli organi stessi.

E *Levaditi* ha pubblicato recentemente negli Annali dell' Istituto Pasteur un lavoro sulla « istologia patologica della sifilide ereditaria nei suoi rapporti colla spirocheta pallida ».

Servendomi appunto del metodo di *Levaditi*, io ho potuto studiare in questi ultimi mesi quattro casi di sifilide ereditaria.

Riferisco brevemente i fatti che ho potuto osservare.

Caso I. — Si tratta di un bambino nato prematuramente (8° mese) e che ha vissuto soltanto tre ore. La madre è conosciuta da noi per essere stata visitata alle consultazioni nella Clinica il 14 giugno 1904. Presentava allora un sifiloma primitivo del grande labbro di sinistra. Ha partorito il 3 febbraio 1906. All'autopsia del bambino il fatto più importante è rappresentato da un' enorme tumefazione del fegato che

è di colorito rosso tendente al giallastro con punteggiature rosso-cupe, di consistenza alquanto aumentata. Leggero aumento di volume nella milza; reni pallidi con corticale male distinguibile dalla midollare e capsula facilmente svolgibile. Faccio vetrini dal fegato, dalla milza, dal sangue del cuore. Solo in quelli del fegato riesco a vedere qualche spirocheta.

Sopra pezzi fissati in formolo eseguisco il metodo di *Levaditi*. Il risultato è il seguente:

Numerosissime spirochete nel *fegato* (un preparato è stato presentato nell' adunanza del 15 febbraio). Delle spirochete alcune sono certamente intracellulari. Colorando dopo il *Levaditi* col *Giemsa* e facendo preparati dai pezzi fissati in *Zenker* si riconosce che il fegato è gravissimamente alterato per fatti interstiziali e per degenerazione delle cellule epatiche.

Numerose sono le spirochete anche nei *polmoni* dove le alterazioni istologiche sono molto lievi, consistendo soltanto in qualche piccolo focolaio di cellule rotonde piccole nel connettivo interstiziale. Da notare il fatto che si vedono delle spirochete nelle cellule epiteliali degli alveoli.

Rarissime spirochete nei *reni:* alcune libere nel lume di un canalicolo, altre nel tessuto interstiziale o nel detrito costituito dal disfacimento degli epiteli di alcuni tubuli.

Non ho trovato spirochete nella *milza* nè nel *timo*.

Caso II. — Si tratta di un feto di 6 mesi espulso morto e macerato. Il caso è interessante perchè probabilmente la madre è affetta da una *sifilide da concepimento*. Il metodo di *Levaditi* dimostra la presenza di spirochete numerosissime nel *fegato*, nella *milza*, nelle *capsule surrenali*. Mancano nel *polmone*, nei *reni*, nel *timo*. È da rilevare il fatto che nella milza gli accumuli di spirochete sono disposti nelle pareti e nei contorni dei vasi e specialmente intorno alle arteriole dei follicoli.

Caso III. — Si tratta di un bambino di 1 mese. La madre è stata visitata da noi nel secondo mese di gravidanza: aveva una sifilide che doveva datare da 4 mesi circa. Ha fatto cura specifica durante la gravidanza. Il bambino viene portato alle consultazioni il 9 marzo. È denutrito, fioco, presenta papule umide ai contorni anali ed in bocca: ha una bronco-polmonite. Ammesso all' ospedale, muore il giorno dopo senza aver fatto cura specifica. All' autopsia non si trova di caratteristico per la sifilide ereditaria altro che qualche alterazione ossea: la causa della morte è da ricercarsi certamente nella bronco-polmonite.

I *retrini* fatti dal sangue del cuore, dalla milza, dal fegato, dal midollo osseo danno tutti risultato negativo.

Il *Levaditi* dimostra la presenza di rarissime spirochete nel *fegato* e nei *gangli linfatici dell'inguine*. Da notare che le spirochete si trovano solo nella parte centrale dei follicoli in corrispondenza della rete capillare, qualcuna si vede anche nel lume di un capillare: nelle altre parti della ghiandola si trovano invece forme più brevi, irregolari, che potrebbero essere interpretate come spirilli in via di distruzione o in una fase diversa di sviluppo. Non osservo spirochete nelle *ghiandole linfatiche del mesenterio*, nella *milza*, nei *reni* quantunque questi siano in preda a un grave processo nefritico, non nei *polmoni* (nè nelle parti sane, nè in quelle interessate dalla bronco-polmonite). Non ho ancora esaminato le capsule surrenali e le ossa.

Caso IV. — Feto in 7° mese morto e macerato. La madre è stata visitata da noi prima della gravidanza e riconosciuta affetta da sifilide recente.

Col *Levaditi* trovo spirochete numerose nella *milza*, nel *fegato*, nelle *capsule surrenali*, nei *reni*. Non le trovo nei *polmoni*, nel *timo*, nelle *ghiandole linfatiche dell'inguine*.

Riassumendo:

1. Io ho avuto in tutti e 4 i casi studiati di sifilide ereditaria reperto positivo per la spirocheta.

2. Degli organi esaminati quello che costantemente è apparso invaso dalla spirocheta è stato il fegato. La maggior frequenza notata anche da altri osservatori con cui il fegato è colpito si spiega facilmente pensando che il fegato è l'organo che riceve per primo il sangue caricatosi di germi nella placenta. È anche da notare che soltanto nei due feti macerati ho trovato spirochete nella milza. Ciò può far pensare che nella milza avvenga un lavoro di distruzione del microrganismo patogeno.

3. Il risultato negativo degli esami fatti sul sangue del cuore, come la rarità del reperto di spirochete nel lume dei vasi, fa pensare che la spirocheta non trovi nel sangue circolante un ambiente molto favorevole alla sua vita ed al suo sviluppo. Questo fatto, posso aggiungere, risulta anche dalle ricerche sulla sifilide acquisita. Io ho ricercato in parecchi casi la spirocheta nel sangue circolante di sifilitici recenti e non l'ho mai trovata quantunque abbia avuto cura di mettermi nelle condizioni più favorevoli per avere un reperto positivo (estrazione di parecchi centimetri cubici di sangue da una vena, eliminazione dei globuli rossi con acido acetico, centrifugazione).

4. Rispetto ai rapporti tra la spirocheta e le alterazioni anatomo-patologiche, posso dire che nella maggior parte delle osservazioni dove esistono spirochete si notano anche alterazioni anatomiche. Accade però qualche volta di osservare una sproporzione tra la diffusione della spirocheta e la gravità dei fatti anatomo-patologici (polmone del caso primo; reni dei casi primo e terzo).

Per spiegare questi reperti si può pensare da una parte che avvenga una diffusione della spirocheta nei tessuti poco avanti la morte e dall' altra che certe alterazioni (specialmente le alterazioni renali) siano di natura tossica.

È da ricordare anche la grande predilezione che la spirocheta dimostra per le pareti vasali che sappiamo essere sede delle più gravi e precoci alterazioni specifiche.

5. Riguardo alla sede intracellulare delle spirochete sulla quale è stata richiamata già l' attenzione da varî osservatori, io posso dire di avere trovato spirochete nelle cellule epatiche e nelle cellule epiteliali dell' alveolo polmonare. Se questo reperto debba spiegarsi con una penetrazione attiva del microrganismo nelle cellule ancora vitali o se si tratti di un fatto agonico è una quistione che potrà essere risoluta soltanto con ripetuti esami su tessuti esportati in vita. Intanto deve essere notato che gli elementi che ospitano la spirocheta qualche volta appaiono profondamente alterati mentre altre volte conservano i loro caratteri morfologici e la loro colorabilità.

Lo stesso deve dirsi per le spirochete intracellulari delle quali alcune hanno aspetto assolutamente normale, altre appaiono deformate, irregolari nella loro tortuosità, più brevi del consueto.

(L'O. presenta un preparato di polmone (caso 1°) trattato col *Levaditi* e colorito col *Giemsa*, un preparato di ghiandola linfatica dell' inguine (caso 3°: *Levaditi*), un preparato di milza del caso 2° (*Levaditi*).

I Segretarî degli Atti
PICCHI L. e LENZI L.

Adunanza pubblica del dì 3 Maggio 1906.

Presiede il Prof. G. MYA, *Presidente.*

Sono presenti i Soci: AZZURRINI, BANCHI, BUFALINI, FILIPPI, FRANCIONI, GIUNTOLI, LENZI, LUISADA, MAESTRO, PICCHI, PIERACCINI, RADAELI, ROSSI.

Salmon dott. Alberto. — *Sulla reazione miastenica.* (Conclusioni).

La reazione del *Jolly* caratterizzata dalla rapida scomparsa della contrazione muscolare al tetano faradico è un fenomeno complesso dove se rare volte, in specie nei casi gravissimi, si osservano i sintomi di esaurimento dell'apparato neuro-motore, nel maggior numero dei casi i nervi di moto, i muscoli dimostrano integra la loro eccitabilità, si comportano cioè come se non fosse loro più trasmesso lo stimolo faradico. Non possono dirsi infatti esauriti i nervi di moto, i muscoli, se i punti ineccitabili alla corrente faradica reagiscono perfettamente alla corrente galvanica; nè pure le placche motrici se la loro eccitabilità dal nervo permane efficacissima.

Se quindi nella reazione di *Jolly* i nervi ed i muscoli conservano la loro eccitabilità, noi siamo costretti ad ammettere che essi non ricevono più lo stimolo faradico. L'ostacolo deve necessariamente risiedere nelle vie di trasmissione che dalla superficie cutanea giungono ai muscoli, ai nervi sottostanti. Nello studio quindi della reazione di *Jolly* dobbiamo rivolgere la nostra attenzione alla cute come mezzo di trasmissione degli stimoli indotti ed in particolar modo ai suoi nervi sensitivi, per la considerazione che la corrente faradica si trasmette elettivamente e forse esclusivamente per gli elementi nervosi (*Schiff, Joteyko*).

Ora nei miastenici vi sono i più chiari segni dell'esauribilità dei nervi cutanei allo stimolo faradico. L'*Albertoni* rilevò recentemente l'importanza del rapido esaurimento della sensibilità farado-cutanea in due casi di malattia di *Erb*, saggiandola con lievissime correnti ai polpastrelli delle dita, sintoma che io potei distintamente osservare in tre pazienti in diretto rapporto colla reazione di *Jolly*. Nel primo caso era chiarissima la sindrome di *Erb* ed insieme alla reazione miastenica notai l'esauribilità della sensibilità tattile e faradica. Una seconda pa-

ziente isterica presentava negli arti paretici, disestesia tattile, ipoestesia farado-cutanea legata ad una lieve diminuzione dell'eccitabilità faradica. In un caso di morbo di *Basedow*, la rapida perdita della sensibilità farado-cutanea si aveva dopo pochi secondi, anche quando io eccitava colla più intensa corrente la cute non soprastante i muscoli; il sintoma era quindi indipendente dalla contrattura muscolare; migliorata la paziente, sparì l'esaurimento della sensibilità faradico-cutanea e scomparve pure contemporaneamente la reazione miastenica che in quel caso era evidentissima.

Nella reazione di *Jolly* si osserva poi costantemente un fatto importantissimo, già accennato da *Flora* nella grave miastenia, la rapida scomparsa cioè della sensazione farado-cutanea insieme alla perdita della contrazione tetanica. La concidenza dei due fatti non è certamente casuale in quanto si consideri che la sensibilità cutanea allo stimolo faradico può essere perfettamente normale malgrado la completa ineccitabilità dei muscoli, come si rileva appunto nella reazione degenerativa. Non sono infine rare le osservazioni cliniche dove la reazione di *Jolly* si associava ai più svariati disturbi della sensibilità, emianestesie d'origine isterica, ipoestesia tattile, termica, elettrica, ecc. (*Grocco, Flora*).

Per queste considerazioni è logico supporre che la reazione di *Jolly* consista, come esattamente definiva il *Murri*, in una *stanchezza di ricettività degli elementi nervosi allo stimolo faradico*, colla differenza però che se tale interpretazione può malamente comprendersi per i nervi di moto, può invece perfettamente accettarsi per i nervi sensitivi della cute. Questi, esaurendosi per il continuo stimolo faradico, perderebbero in breve la loro eccitabilità, quindi la facoltà di trasmettere la corrente alle placche motrici, ai nervi di moto sottostanti, i quali malgrado la loro apparente stanchezza conserverebbero integra la loro eccitabilità.

L'origine della rapida esauribilità dei nervi cutanei allo stimolo faradico, è da riferirsi con ogni verosimiglianza ai centri corticali di senso che presiedono all'innervazione sensitiva della cute. L'origine corticale della reazione di *Jolly*, ammessa dal *Goldflam* e non esclusa dal *Murri*, si concilierebbe coll'osservazione clinica la quale ci dimostra essere questa reazione un sintoma frequentissimo nelle malattie funzionali od organiche dei centri nervosi ad esempio la nevrastenia, l'isterismo, emiplegie, tumori cerebrali, affezioni mentali e la stessa sindrome di *Erb* la quale si rivela non solo col grave esaurimento dei centri bulbo-spinali ma anche spesso colla depressione funzionale dei

centri corticali sensorio-motori. A riprova quasi dell' origine corticale della reazione di *Jolly,* io la notai recentemente in un caso di emiparesi infantile insieme alle particolarità più caratteristiche delle forme corticali; non la potei invece mai osservare in diversi casi di emiplegie capsulari, malgrado la forte compromissione della funzione motrice.

Col nostro concetto verrebbero chiarite molte particolarità della reazione di *Jolly* fin' ora inesplicabili. Per la considerazione che l' inesauribilità dei nervi cutanei sarà tanto più rapida quanto più continuo lo stimolo faradico, ci spiegheremo l' osservazione di *Flora* che la reazione miastenica si ottenga tanto più rapidamente quanto più frequente è il ritmo della corrente e talvolta manchi col metodo di *Jolly* o colle più intense ma singole correnti indotte. Comprenderemo pure, per la facoltà della corrente galvanica di trasmettersi anche senza l' intermediario nervoso (*Joteyko*), che i punti cutanei ineccitabili al tetano faradico agiscano perfettamente alla corrente galvanica, e che anzi questa, aumentando la sensibilità cutanea abbia talvolta un' azione eccitante sulla contrattilità faradica.

L' origine corticale della reazione di *Jolly* chiarirebbe infine l' influenza non reciproca della fatica volontaria sulla reazione suddetta. La stanchezza volontaria infatti, provocando un consumo dell' energia dei centri corticali sensorio-motori, e deprimendo tutte le sensibilità, favorirà pure l' esaurimento dei nervi cutanei allo stimolo faradico, quindi la reazione di *Jolly*. Questa invece, fenomeno soprattutto periferico, colpendo in special modo la sensibilità cutanea, altererebbe poco o punto l' energia dell' apparato neuro-motore, necessaria al movimento volontario.

La mancanza anzi d' ogni influenza del tetano faradico sulla stanchezza volontaria è un argomento in più per dubitare che la reazione di *Jolly* possa riferirsi all' esauribilità dell' apparato neuro-motore.

Luisada. L' Oratore essendo arrivato verso il termine della comunicazione udendo solo le conclusioni non può discutere il meccanismo della reazione miastenica, che ritiene suscettibile di molte critiche, invocato dal dott. *Salmon*. Egli desidera però fare qualche osservazione all' Accademia sull' importante argomento portato in causa. Se si dà uno sguardo alla letteratura della reazione miastenica si trova che questa è stata riscontrata nelle più svariate malattie del sistema nervoso. Così nelle più disparate lesioni del *cervello* (apoplettiche, neoplastiche, sclerotiche, degenerative) da *Benedikt*, *Brenner*, *Erb*, da vari altri osservatori e dall' oratore stesso.

In lesioni del bulbo e del midollo spinale (paralisi bulbare progressiva, miastenia grave pseudoparalitica, poliomielite anteriore cronica, tabi antiche, ecc., ecc.) da *Benedikt, Salomon, Goldflamm, Erb*, e tanti altri. In malattie del neurone periferico come nevriti svariate, sciatica, atrofia muscolare progressiva nevropatica, ecc., ecc. Infine in malattie prettamente muscolari come la miopatia primitiva progressiva, ed in forme funzionali nervose come l' isterismo e la nevrastenia, ma anche in questi ultimi casi quando esisteva una paresi od un indebolimento notevole della funzione muscolare.

L' O. osservò la reazione miastenica in varî casi della sua pratica. Una volta si trattava di una paralisi isterica antica con iperestesia ed iperalgesia cutanea dell' arto inferiore destro (specialmente del fianco). In questo caso vi era come in altre forme di paralisi isteriche la esauribilità galvanica dei muscoli (reazione recentemente descritta come caratteristica delle paralisi isteriche). Un altro caso era una paresi da trombosi cerebrale, un altro una degenerazione primitiva del fascio piramidale con emiparesi (etiologicamente oscuro) poi arrestatasi e migliorata.

L' O. osservò pure la reazione miastenica in alcuni casi di miopatia primitiva progressiva ed in un caso di fatti pseudoparalitici in seguito a vaccinazione.

All'Oratore sembra evidente che dall'esame degli svariati casi nei quali la reazione miastenica si è riscontrata, due distinti fattori sieno da considerarsi nella sua produzione. E cioè la reazione miastenica si presenta in 1° luogo quando esiste un disturbo di motilità in difetto ossia *una ipocinesia ;* quando cioè una causa svariata per qualità e sede determina nel muscolo una diminuita funzionalità ed uno stato di eccitabilità minore. In 2° luogo quando oltre l' ipocinesia muscolare esiste nell' organismo uno stato speciale di *esauribilità*. Sia questa una disposizione speciale congenita del muscolo stesso, sia essa una ipotonia generale dei tessuti contrattili ed elastici come vogliono alcuni, legata od associata ad angioipotonia ovvero sia un difetto o mancanza di certe secrezioni interne tonicizzanti (ed antitossiche) come sostengono altri e specialmente della secrezione delle glandule surrenali, testicolari, ovariche, tiroidee, ecc.

L' O. ritiene che gli studî odierni non possano assicurarci su questo secondo punto, ma ritiene importante per la patogenesi della reazione miastenica che sieno distinti questi due fattori che gli sembrano evidenti : uno *occasionale,* l' *ipocinesia muscolare* (di origine svariata), l' altro *predisponente,* l' *esauribilità* (di origine sconosciuta)

e che potrebbe rimaner sempre latente senza il sopravvenire del primo.

Salmon. Io credo che la reazione del *Jolly* le cui particolarità vennero chiaramente descritte dal *Jolly, Goldflam, Flora, Grocco* ed in special modo dal *Murri*, debba essere distinta dalla reazione miastenica quale viene spesso citata da alcuni autori nelle miopatie primitive, nelle affezioni spinali, cerebellari, ecc. La prima consiste esclusivamente nella rapida esauribilità della contrazione tetano-faradica; i muscoli però apparentemente esauriti conservano integra la loro eccitabilità agli stimoli volitivi, ai galvanici, ai faradici stessi purchè non applicati nei punti prima ineccitabili. Caratteristica è la variabilità della reazione stessa e non sempre sono costanti i suoi rapporti coll'astenia (*Grocco*).

Nelle affezioni muscolari invece, sia primitive sia secondarie a lesioni spinali, cerebellari, nevritiche, l'esauribilità si ha non solo allo stimolo faradico ma anche al galvanico. All' esaurimento si associa di regola l' ipo-eccitabilità ai due stimoli, chiara è l' influenza reciproca degli stimoli volontari su quelli elettrici. Se in questi casi è forse esattissima l'espressione di reazione miastenica perchè quei fatti si riferiscono esclusivamente all' esaurimento del muscolo, non può dirsi lo stesso della reazione di *Jolly* dove i muscoli conservano generalmente integra l'eccitabilità galvanica. Solo in questa reazione io ammetto in giuoco l'esauribilità dei nervi sensitivi cutanei: dipendendo però questi nervi dai centri corticali, nulla di più facile che in alcuni casi all'esauribilità di senso si associ quella di moto e che il tetano faradico determini insieme all' ineccitabilità dei nervi cutanei anche un lieve grado d'esaurimento delle placche motrici e del muscolo stesso. Ne ci meraviglieremmo che in questi casi i nervi ed i muscoli stessi sieno meno eccitabili e facilmente esauribili sia agli stimoli faradici come ai galvanici.

L' osservazione del dott. *Luisada* che la reazione miastenica possa accompagnarsi all' iperestesia cutanea non esclude il mio concetto. Nel caso di Morbo di *Basedow* da me osservato la reazione di *Jolly* si associava pure all' iperestesia cutanea, all' ipereccitabilità iniziale agli stimoli faradici ed in quel caso l' esaurimento delle sensibilità faradocutanea si otteneva in tempo rapidissimo col più intenso stimolo faradico continuo.

Radaeli. — *Dimostrazione della spirocheta pallida nella placenta.*

L'O. presenta due preparati ottenuti col metodo di *Levaditi* dalla placenta di una donna sifilitica da 20 mesi. La donna ha partorito in

8° mese un bambino che è vissuto soltanto 3 ore e negli organi interni del quale l'O. ha potuto constatare la presenza della spirocheta (caso I della comunicazione alla Accademia nella adunanza del 26 aprile p. p.).

In uno dei preparati presentati si vedono alcune spirochete nel connettivo di sostegno del villo; nell'altro preparato invece le spirochete si trovano nella parete ispessita di un vaso venoso.

L'O. si riserva di ritornare, dopo avere eseguito altri esami, sulle alterazioni istologiche della placenta e sui loro rapporti colla localizzazione della spirocheta.

I Segretari degli Atti
PICCHI L. e LENZI L.

DOMENICO CESARE BARTOLINI, *Responsabile.*

[Dall'Istituto di Medicina Legale della R. Università di Modena].

SULLA DIAGNOSI DIFFERENZIALE TRA AVVELENAMENTO DA VAPORI DI CARBONE E AVVELENAMENTO DA GAS ILLUMINANTE.

Dott. A. CEVIDALLI, Incaricato della Direzione
e A. CHISTONI, Laureando in Medicina.

I trattatisti, parlando dell'avvelenamento da ossido di carbonio, sono concordi nell'ammettere che, nella pratica medico-legale, questo veleno ha importanza specialmente in quanto fa parte del gas illuminante e dei così detti vapori di carbone. Se si pensa al largo uso del carbone come materia adibita al riscaldamento degli ambienti, e a quello del gas, principalmente per l'illuminazione, e secondariamente per il riscaldamento, si comprende facilmente come innumerevoli siano i casi di avvelenamento prodotti e dai vapori di carbone e dal gas illuminante. Ambedue possono essere causa di avvelenamento, o per fatti accidentali, o per fine di suicidio, o anche a scopo omicida, come nei casi in cui un genitore uccide i figli e sè stesso con uno di questi mezzi; da noi è più frequente il suicidio per vapori di carbone, mentre gli avvelenamenti per gas illuminante sono quasi sempre accidentali.

Interessante si presenta la risoluzione del seguente quesito: è possibile, davanti ad un avvelenamento per ossido di carbonio, accertare se l'agente venefico fu costituito dal gas illuminante o invece dai vapori di carbone?

Il caso che ci racconta l'*Hofmann* (1) è bastante per giudicare dell'importanza che potrebbe acquistare in pratica tale diagnosi differenziale.

Diciannove operai, che si trovavano insieme in un ambiente, subirono un giorno le gravi conseguenze di un avvelenamento ossicarbonico, probabilmente per gas illuminante. La parte responsabile volle sostenere che essi non erano stati avvelenati dal gas illuminante, bensì dai prodotti della combustione del carbone, col quale era riscaldato l'ambiente. All'*Hofmann*, tenendo conto di tutte le circostanze del caso, ed anche del reperto anatomico, fu possibile concludere che la versione della parte responsabile non era accettabile, e che si trattava proprio di avvelenamento per gas illuminante.

Lasciando di parlare delle circostanze del caso, ricorderemo che gli avvelenamenti da gas illuminante si ritengono in generale più pericolosi di quelli da vapore di carbone, perchè il gas contiene più CO, e poi perchè l'efflusso da un rubinetto aperto è continuo, se si vuole più o meno forte a seconda della pressione alla quale l'officina del gas lo sottopone, mentre i vapori di carbone cessano al finire della combustione del braciere. Per queste ragioni i cadaveri degli avvelenati da gas illuminante darebbero reperti più evidenti di quanto non si abbia negli avvelenati con vapori di carbone.

Così pure si comprende che nell'avvelenamento per vapori di carbone si può riscontrare un deposito di fuliggine sulle aperture respiratorie, specialmente nasali, e sulle mucose delle vie aeree, che mancherà invece nell'avvelenamento per gas.

Ma è da osservarsi che le circostanze del fatto possono essere ambigue, anche perchè non sempre vi sono persone superstiti che, come nel caso dell'*Hofmann*, possano fornire particolari. Di più, anche essendovi superstiti, questi per la subìta intossicazione possono trovarsi in tale stato di disordine psichico da non essere in grado di fornire utili schiarimenti, del che troviamo un bell'esempio nel recente ed interessante caso di *Ottolenghi* e *Nazari* (2). Quanto alla fuliggine sulle aperture e nelle vie respiratorie, si capisce come essa possa mancare anche col carbone, cioè quando, per essersi usati fornelli con carbone in piena ignizione, il fumo fu scarso o mancante.

Infine, la maggior evidenza dei reperti per l'avvelenamento da gas, attribuibile al maggior quantitativo di CO, non può ritenersi tale, come osserva giustamente il *Richter* (3), da permettere

la diagnosi differenziale, solo che si pensi da quante diverse circostanze può dipendere la comparsa più o meno precoce della morte, e quindi la maggiore o minore quantità di assorbito veleno.

Nè sempre la quantità del gas è molta, come quella che può uscire da un tubo rotto, o lasciato aperto a bella posta o per dimenticanza, perchè si sa come da un tubo avariatosi sotto terra possa il gas filtrare attraverso i pori del terreno, nel qual caso perde anche il suo odore caratteristico, che in certo qual modo può mettere il perito sulla giusta via.

Biefel e *Polek* (4) hanno infatti dimostrato che, facendo filtrare il gas attraverso ad uno strato di terreno di m. 3,35, venivano trattenuti circa il 75 $^{0}/_{0}$ degli idrocarburi pesanti, e con essi i costituenti del catrame, che appunto sono causa dell'odore del gas illuminante.

Per la diagnosi differenziale tra avvelenamento da gas illuminante e avvelenamento da vapori di carbone, era stata pure proposta l'analisi dei gas del sangue [*Cruz* (5)] diretta a cercare l'acetilene, l'etilene, ecc., che si hanno nel gas illuminante; ma nemmeno questo criterio ha potuto acquistare molto valore nella pratica.

Pertanto, la diagnosi differenziale tra questi due avvelenamenti, costituisce un problema che doveva necessariamente eccitare numerose ricerche da parte degli studiosi.

Lo *Szigeti* (6) ha constatato che le soluzioni di metemoglobina prendono un color rosso-chiaro quando in esse si faccia gorgogliare dell'ossido di carbonio. *Wachholz* (7) invece, ha attribuito tale colorazione non al CO, ma agli idrocarburi pesanti od ai derivati aromatici del catrame che trovansi nel gas illuminante. Il *Richter* (8), contraddicendo il *Wachholz*, afferma che l'arrossamento della metemoglobina non dipende dagli idrocarburi pesanti e dai composti aromatici. In un secondo lavoro, il *Wachholz*, unitamente allo *Sieradzki* (9), cercando di difendersi dalle critiche mossegli dal *Richter* e dall'*Hertel* (10), ammette che l'arrossamento della MetHb non dipenda dagli idrocarburi pesanti o dai derivati aromatici, ma dai composti cianici. Il *Richter* afferma che anche i vapori di carbone sono capaci di arrossare la MetHb, mentre il *Wachholz* lo nega recisamente. Come si vede, le controversie su questo argomento sono tutt'altro che lievi.

Appunto per ciò è parso ad uno di noi (*Cevidalli*) che fosse opportuno di studiare se esista un mezzo per la diagnosi differenziale fra avvelenamento da vapori di carbone e gas illuminante, cercando nello stesso tempo di ripetere le esperienze degli altri autori e scoprire le cause probabili delle loro diverse conclusioni.

Per questo scopo abbiamo fatto uso di sangue di bue e anche di sangue umano, come il più interessante per la medicina legale. Il primo ci procurammo al civico macello; il secondo invece mediante un salasso eseguito sopra un robusto individuo di 40 anni, affetto da emiplegia da emorragia cerebrale.

Le soluzioni di sangue delle quali abbiamo fatto uso furono quasi sempre al 7 $^0/_0$.

In una prima serie di esperienze, dopo avere metemoglobinizzata la soluzione di sangue, l'abbiamo fatta attraversare da una corrente di gas illuminante. Di tanto in tanto interrompevamo la corrente del gas, per prender nota delle modificazioni cromatiche, ed eseguire delle osservazioni spettroscopiche. Per queste abbiamo fatto uso quasi sempre di un ottimo spettroscopio comparatore modello *Quincke*, della casa Zeiss.

Senza trascrivere tutte le numerose esperienze eseguite, ne riporteremo qualcuna:

22 Febbraio. Si fa una soluzione al 7 $^0/_0$ di sangue defibrinato di bue in H^2O e vi si aggiunge un piccolo cristallo di ferricianuro potassico per trasformarla in metemoglobina. Se ne osserva un campione allo spettroscopio e si vede una banda nel rosso, mentre sono completamente scomparse le due bande dell' OHb. La soluzione viene posta in un piccolo *Erlenmeyer*, e sottoposta all' azione del gas illuminante. Questo è fornito dalla strada. La soluzione di metemoglobina, prima di essere sottoposta all' azione del gas illuminante, è perfettamente limpida e, per riflessione, di color cioccolatto.

Dopo avere fatto agire il gas per due ore, si osserva che la soluzione, pur rimanendo abbastanza limpida, ha perduto il colorito cioccolatto della metemoglobina ed è diventata di un color rosso-rubino. Allo spettroscopio, osservando la soluzione a forte spessore, si trova che la banda nel rosso è scomparsa completamente, e che invece è comparsa nel verde una larga banda d' assorbimento che va diffondendosi verso il violetto. Dopo tre ore si conservano le identiche condizioni.

8 Marzo. Cento centimetri cubici di soluzione acquosa al 7 °/₀ di sangue defibrinato di bue, vengono distribuiti in equal quantità entro quattro provette. Una parte viene conservata tale e quale; una seconda viene trasformata in metemoglobina con ferricianuro potassico, una terza viene trasformata in emoglobina ossicarbonica mediante il passaggio di gas illuminante. Una quarta, dopo averla trasformata in metemoglobina, viene sottoposta all'azione del gas illuminante per due ore; dopo il qual tempo osservammo che il colorito da bruno cioccolatto si era trasformato in color rosso-rubino. L'osservazione spettroscopica di tale metemoglobina assoggettata per due ore al passaggio del gas, si fa nel seguente modo:

Luce di lampada ad incandescenza Auer, apertura di fenditura 2; spessore della soluzione mm. 2,4.

È scomparsa la banda della metemoglobina nel campo del rosso, e nel campo del verde si nota una stria di assorbimento molto ampia, che è bene delimitata verso il rosso mentre lo è meno verso il violetto. Il rimanente campo dello spettro è quasi perfettamente limpido verso il rosso; offuscato verso il violetto. Questa banda assomiglia molto alla stria della emoglobina ridotta, ma ne differisce, perchè, come si vedrà più avanti dalla sua localizzazione in lunghezza d'onda, è più ampia, alquanto spostata verso l'azzurro, e nel suo estremo confinante col rosso presenta un assorbimento meno intenso che non una soluzione di ugual spessore di emoglobina ridotta.

Da queste esperienze, e dalle altre analoghe da noi eseguite, restava dunque provato, che il gas illuminante è capace di far cambiare il colore alla metemoglobina come trovò il *Wachholz*.

La stessa prova è stata ripetuta con sangue umano eseguendo le ricerche spettroscopiche anche prima che la soluzione avesse cambiato completamente di colore. Citeremo l'esperienza eseguita il 12 marzo.

Una soluzione (50 cc.) di sangue defibrinato umano al 7 °/₀ viene trasformata col ferricianuro potassico in metemoglobina e poi sottoposta all'azione del gas illuminante per 1 ora e mezzo. Il colore della soluzione da cioccolatto si è mutato in color rosso-granato.

Allo spettroscopio si osserva (confrontando con una soluzione al 7 °/₀ di metemoglobina) che la stria della metemoglobina nel campo del rosso è diminuita d'intensità, e nel verde si comincia a notare la comparsa della larga banda sopradescritta. Il campo del rosso, nella me-

temoglobina trattata con gas illuminante è più limpido che con la metemoglobina pura, la quale presenta pure un poco oscurato tutto il campo al di là del rosso. Si torna a sottoporre la metemoglobina all' azione del gas illuminante per un' altra mezz' ora. Il colore diventa rosso un poco più vivo e la stria della metemoglobina è quasi scomparsa, mentre si manifesta più evidente la larga banda nel campo del verde.

Dopo un' altra ora di azione del gas illuminante, col che il liquido è stato sottoposto complessivamente al gas illuminante per 3 ore, il colore è diventato rosso-rubino, ed allo spettroscopio si nota completamente scomparsa la stria nel campo del rosso, mentre è evidentissima la larga banda del verde, estendentesi, con uno spessore della soluzione di mm. 3, luce ad incandescenza Auer e apertura di fenditura 3, da 0,510 a 0,575.

Con questa esperienza era dimostrato che il sangue umano si comporta di fronte al gas illuminante egualmente al sangue di bue.

È noto che il ferricianuro non è la sola sostanza metemoglobinizzante, poichè ne esistono moltissime altre. Ora, gli autori che esperimentarono in questo ordine di cose, a quanto pare, fecero sempre uso del ferricianuro. Noi abbiamo voluto eseguire le medesime esperienze con altre sostanze metemoglobinizzanti e a tale scopo abbiamo fatto uso del permanganato potassico (che abbiamo riscontrato essere un cattivo metemoglobinizzante), del nitrito d'amile, e del nitrito di sodio. Le metemoglobine ottenute con queste sostanze si comportano di fronte al gas illuminante come quella ottenuta col ferricianuro. A prova di ciò riportiamo le seguenti 3 osservazioni:

28 Febbraio. Soluzione al 7 % di sangue defibrinato di bue. Si aggiungono a 50 cc. della soluzione 25 goccie di una soluzione al 5 % di permanganato potassico, per trasformare l' emoglobina in metemoglobina. Allo spettroscopio si osserva la stria d' assorbimento della metemoglobina mentre sono completamente scomparse quelle della ossiemoglobina. Si fa gorgogliare il gas illuminante per un' ora e poi si osserva di nuovo. La stria di assorbimento della metemoglobina è meno intensa e comincia a comparire la larga banda nel verde. Dopo due ore la stria della metemoglobina è scomparsa completamente ed è divenuta più intensa la banda nel verde.

1 Marzo. A 50 cc. di soluzione al 7 °/₀ di sangue defibrinato si aggiungono 30 goccie di nitrito di amile in modo che allo spettroscopio si osserva la sola banda nel rosso. Si fa agire il gas illuminante per due ore, e allo spettroscopio riscontriamo che è completamente scomparsa la stria nel rosso e invece è comparsa la larga banda nel verde.

2 Marzo. A 50 cc. di soluzione di sangue defibrinato di bue al 7 °/₀ si aggiungono n. 7 goccie di nitrito di sodio al 5 °/₀. Allo spettroscopio è evidentissima la stria della metemoglobina nel campo del rosso. Si fa gorgogliare il gas illuminante per un'ora, dopo il qual tempo si osserva che il colore da bruno cioccolatto è diventato rosso rubino, e allo spettroscopio si vede che è scomparsa la stria della metemoglobina ed è invece comparsa la larga banda nel campo del verde.

Dopo avere verificato che il gas illuminante, nelle soluzioni di sangue metemoglobinizzate, fa scomparire, qualunque sia la sostanza metemoglobinizzante usata, la stria nel campo del rosso, provocando la comparsa di una stria nel verde tra 0,515 e 0,575, bisognava vedere come si comportava nelle stesse condizioni l'ossido di carbonio puro.

Per questo scopo abbiamo riempito un gasometro di CO puro, ottenuto facendo agire a caldo l'acido solforico concentrato sopra l'acido ossalico e facendo gorgogliare il gas attraverso ad una serie di boccie contenenti KOH per trattenere completamente il CO_2.

Il 13 Marzo, 50 cc. di una soluzione di sangue defibrinato di bue al 7 °/₀ vengono trasformati in metemoglobina col ferricianuro e divisi in due parti uguali. Una si tiene per controllo, mentre l'altra viene sottoposta all'azione del CO puro per due ore. Il colore di quest'ultima per riflessione e per trasparenza non è mutato dopo il passaggio del gas. L'osservazione spettroscopica si fa confrontando tale metemoglobina con una soluzione di metemoglobina allo stesso titolo, ma sottoposta per due ore all'azione del gas illuminante.

La metemoglobina sottoposta all'azione del CO puro presenta intensissima la stria nel campo del rosso, e a forte spessore (mm. 6) ottenebra anche tutto lo spettro verso il violetto da 0,540 in poi; pure il campo del rosso è leggermente oscurato. La metemoglobina trattata con gas illuminante, all'identico spessore (mm. 6), presenta il campo del rosso perfettamente limpido e tutto il rimanente campo dello

spettro è molto offuscato, cominciando da un punto più vicino all'estremo rosso che non la sostanza precedente, e precisamente da 0,565 in poi. Riducendo lo spessore in ambedue le soluzioni a 5 mm., (e ciò per mezzo degli eleganti e comodissimi recipienti a spessore variabile della casa Zeiss), nella metemoglobina trattata con CO puro si ha sempre la stria nel campo del rosso e lo spettro è sempre opacato da 0,530 in poi verso il violetto e così pure è offuscato il campo del rosso. Invece nella metemoglobina trattata con gas illuminante l'assorbimento, che prima si era descritto da 0,565 in poi verso il violetto, si presenta interrotto nel campo del verde vicino al turchino potendosi così delimitare perfettamente un'ampia banda che cominciando appunto a 0,565 finisce a 0,500. L'osservazione è fatta per tutte due le soluzioni con apertura di fenditura 15, in una giornata molto luminosa.

Volendo confrontare con precedenti osservazioni, si esamina anche con apertura di fenditura 2, ma con tale apertura lo spessore di 5 mm. risulta eccessivo, e quindi si riduce lo spessore a mm. 2,4 per mettersi nelle identiche condizioni dell'osservazione dell'8 marzo; ed allora nello spettro della metemoglobina trattata con CO puro persiste, sebbene con minor evidenza, la stria del rosso, e la parte verso il violetto è ottenebrata da 0,540 in poi. Nella soluzione con gas illuminante si ha oscuramento diffuso nell'estremo violetto da 0,485 in poi; quindi si nota una zona di turchino-violetto appena ottenebrata e poi si scorge la bellissima stria caratteristisca da 0,515 a 0,580. Allo spessore di 4 mm. con apertura di fenditura 2, la stria della metemoglobina trattata con gas è sempre bene delineata verso il rosso dove comincia a 0,590 e male si riesce a delimitarla verso il violetto dove sembra cessare a 0,500. A questo spessore la metemoglobina trattata con CO puro presenta la stria nel campo del rosso e un assorbimento diffuso verso il violetto da 0,535 in poi.

Da questa esperienza risulta che il CO puro non è capace di togliere alla metemoglobina da ferricianuro la stria nel campo del rosso, mentre il gas illuminante non solo toglie la stria nel rosso, ma anche fa comparire una larga banda, che, come abbiamo detto, assomiglia alla banda della emoglobina ridotta, essendone tuttavia più spostata verso il violetto e di più essendone meno intensa, ma più ampia. Un'altra differenza è che la stria della metemoglobina trattata con gas illuminante è più intensa nei suoi due terzi verso il violetto che nel terzo verso il rosso.

Per maggiore sicurezza sottoponiamo la metemoglobina per un'altra ora all'azione del CO puro e notiamo che il colore è sempre quello di prima, cioè cioccolatto, e che all'osservazione spettroscopica i fatti sono sempre gli stessi.

Il 30 marzo ripetiamo l'esperienza nel seguente modo:

Una soluzione al 7 % di sangue di bue defibrinato viene completamente trasformata mediante ferricianuro in metemoglobina e poi divisa in due parti. Una di queste viene posta all'oscuro per controllo, e l'altra si sottopone all'azione del CO puro, avendo l'avvertenza di preservarla dall'azione della luce. Dopo 5 ore si osserva che, tanto macroscopicamente quanto allo spettroscopio, non è per nulla differente dalla soluzione di controllo. Allora pensiamo di sottoporre la stessa soluzione, che ha già subìto il trattamento con CO, all'azione del gas illuminante. Orbene, dopo un'ora e mezzo la soluzione ha preso il color rosso rubino e allo spettroscopio è scomparsa la stria della metemoglobina nel campo del rosso ed è comparsa nel verde la larga banda.

Per accertarci che i cambiamenti indotti da una corrente di gas illuminante nella metemoglobina, non sono dovuti semplicemente agli effetti del passaggio di una sostanza gazosa, quantunque l'esperienza con CO puro avesse già dimostrato che non tutti i gas si comportano egualmente, pure abbiamo voluto esperimentare facendo gorgogliare l'aria atmosferica.

A questo scopo il giorno 15 marzo abbiamo fatta una soluzione al 7 % di sangue di bue, e ne abbiamo trasformata l'ossiemoglobina in metemoglobina con un cristallo di ferricianuro. Dopo aver fatto gorgogliare in essa per tre ore e mezzo l'aria atmosferica, osservammo che il colore macroscopico della soluzione non era per nulla cambiato, ed allo spettroscopio non si osservò alcuna modificazione.

La proprietà di cambiare in rosso il colore della metemoglobina e di alterarne le proprietà spettroscopiche è adunque sola del gas illuminante?

È noto che le soluzioni brune di metemoglobina, preparate facendo agire del ferricianuro di potassio su una soluzione di ossiemoglobina, passano al rosso sotto l'influenza della luce; allo spettroscopio si constata una banda nel verde. È sopratutto attiva la

luce solare. Una soluzione all' 1 %, allo spessore di 3 mm. e al sole del mezzogiorno di estate, si trasforma in 30' (*Bock* (11)). La materia colorante che si origina in queste condizioni è stata chiamata *fotometemoglobina*. In realtà, questo pigmento non è altro che *cianmetemoglobina* (1). La luce decompone parzialmente il ferricianuro, e l' acido prussico messo in libertà si combina con la metemoglobina (v. *Zeynek* (12)). Di questo fatto noi pure ci siamo persuasi osservando casualmente che la metemoglobina con ferricianuro, contenuta in una provetta abbandonata a sè, dopo alcuni giorni aveva assunto un colore rosso rubino e allo spettroscopio aveva perduta la sua stria caratteristica nel campo del rosso, mentre era apparsa una larga banda nel campo del verde, uguale a quella che si ottiene facendo gorgogliare il gas illuminante nella metemoglobina. Con una esperienza più accurata, eseguita il 17 marzo, abbiamo potuto vedere che la metemoglobina da ferricianuro dopo 5 giorni di esposizione alla luce diffusa si trasforma completamente in fotometemoglobina, o se si vuole in cianmetemoglobina. Per questo fatto si può forse capire come lo *Szigeti* (6) e il *Richter* (8) abbiano sostenuto che anche il CO trasforma la metemoglobina da ferricianuro in un liquido di color rosso. È probabile che essi abbiano fatto gorgogliare il CO alla luce solare, oppure che abbiano osservato il liquido dopo più giorni di esposizione alla luce diffusa.

Il gas illuminante, che in generale contiene derivati del cianogeno (2) (e ciò ha ammesso anche il *Walchholz* assieme allo *Sieradzki*), induce nella metemoglobina quel cambiamento che la luce, mettendo in libertà l' acido cianidrico del ferricianuro, egualmente compie. Quindi il cambiamento che il gas illuminante induce nella metemoglobina è dato da composti cianici in esso contenuti, e una prova che ci sembra dimostrativa è la seguente:

---

(1) Secondo *Zeynek* (12), alla denominazione di cianmetemoglobina, proposta dal KOBERT, *Ueber Cyanmethämoglobin und den Nachweis der Blausäure*, Stuttgart, 1891, sarebbe da sostituirsi quella di cianemoglobina. Si vegga in proposito: KOBERT, *Lehrbuch der Intoxikationen*, Zweite Auflage, I Band, pag. 98.

(2) Per l'enumerazione dei numerosissimi corpi che si trovano nel miscuglio che costituisce il gas illuminante, veggasi: E. ENGELS, *Ueber die Vergiftung durch Leuctgas und ähnliche kohlenoxydführende Gasarten vom gerichtsärztlichen Standpunkte.* (Vierteljahrsschr. f. gericht. Med., 1905, Suppl.-Heft, pag. 133).

Abbiamo fatto gorgogliare dell' acido cianidrico in una soluzione di metemoglobina, e dopo pochi istanti il colorito di questa si è trasformato da bruno in rosso rubino. Allo spettroscopio si osserva una larga banda nel campo del verde, la quale per sede [1], intensità per tutti i suoi caratteri, corrisponde con perfetta identità a quella che si ottiene facendo gorgogliare nella metemoglobina il gas illuminante.

Il CO puro e i vapori di carbone che non contengono cianogeno (quantunque il *Richter* lo abbia affermato) non possono trasformare la metemoglobina da ferricianuro in cianmetemoglobina come *Walchholz* e noi abbiamo dimostrato. In seguito però, esclusivamente per azione della luce, tale metemoglobina da ferricianuro trattata con CO si trasforma in cianmetemoglobina nell' identico modo della metemoglobina da ferricianuro abbandonata alla luce senza che abbia subìto l' azione del CO.

Che tale cambiamento sia proprio dovuto alla scomposizione che la luce produce nel ferricianuro mettendo in libertà l'acido cianidrico, si può accertare col seguente esperimento, dimostrante che se la metemoglobina non è ottenuta col ferricianuro, la luce non le fa subire alcuna modificazione.

Si pone in una provetta una soluzione di metemoglobina ottenuta trattando il sangue con nitrito di sodio, e la si osserva allo spettroscopio. La stria della metemoglobina nel campo del rosso è evidentissima. Il colore della soluzione è bruno. Si espone per cinque giorni, ora alla luce diffusa, ora alla luce solare, dopo il qual tempo si ritorna ad esaminare. Il colore è sempre bruno e allo spettroscopio si osserva la permanenza della stria della metemoglobina nel campo del rosso. Trascorso qualche altro giorno, la metemoglobina si è trasformata in ossiemoglobina.

Vediamo ora come si comportano il sangue saturato con gas illuminante e il sangue saturato con CO quando vengono trattati con ferricianuro. Secondo *Wachholz* (7), aggiungendo ferricianuro ad una soluzione di sangue saturato con gas illuminante, la soluzione conserverebbe il color rosso, ed allo spettroscopio si noterebbe la comparsa della larga stria nel campo del verde; mentre,

V. Borri, *Spettri d' assorbimento dell' emoglobina e, suoi derivati.* (Acc. di Scienze di Modena, Vol. IV, pag. 284).

aggiungendo ferricianuro ad una soluzione di sangue saturato con CO, si avrebbe un comportamento identico a quello che si ha trattando sangue puro con ferricianuro, vale a dire la formazione di metemoglobina.

Nel lavoro fatto insieme allo *Sieradzki*, il *Wachholz* (9) ammette invece che tanto il sangue con CO quanto quello con gas illuminante trattati con ferricianuro diano lo spettro della metemoglobina, la quale comparirebbe prima nel sangue saturato con CO che in quello saturato con gas illuminante. *H. Bertin-Sans* e *J. Moitessier* (13) dicono che, allorquando si cerca di trasformare in metemoglobina l'emoglobina ossicarbonica, si osserva che la trasformazione è più difficile che con l'ossiemoglobina. Anche noi nelle nostre esperienze ci siamo convinti che per trasformare la carbossiemoglobina sia da gas illuminante sia da CO in metemoglobina occorrono alcuni minuti, mentre la ossiemoglobina aggiunta di ferricianuro si trasforma istantaneamente. Abbiamo però voluto studiare con precisione il tempo che queste tre soluzioni impiegano per trasformarsi in metemoglobina. Questo tempo varia a seconda dei vari metemoglobinizzanti adoperati.

Con il ferricianuro potassico al 5 % la ossiemoglobina si trasforma immediatamente in metemoglobina; mentre occorrono 3-5 minuti tanto alla carbossiemoglobina da CO quanto alla carbossiemoglobina da gas illuminante, per subire tale trasformazione. Da altre esperienze ci è risultato che anche gli altri metemoglobinizzanti non agiscono in modo diverso sulle due carbossiemoglobine. In queste esperienze abbiamo visto che la carbossiemoglobina presenta una notevole resistenza all'azione metemoglobinizzante del nitrito di sodio e del permanganato potassico, ma, come abbiamo detto, non ci fu dato di riscontrare alcuna evidente differenza tra carbossiemoglobina da CO puro e carbossiemoglobina da gas luce.

Noteremo, poichè l'argomento ce ne offre l'opportunità, che il permanganato si presta male alla metemoglobinizzazione della carbossiemoglobina perchè l'assorbimento proprio al permanganato [1] maschera l'assorbimento del pigmento sanguigno.

---

[1] Il permanganato di potassio, esaminato in soluzione molto diluita, presenta uno spettro con più bande d'assorbimento, di cui 5 bene evidenti

Rispetto al nitrito d'amile, esso è capace di metemoglobinizzare la carbossiemoglobina in 4–5 ore; ma vogliamo accennare, che se al sangue si aggiunge un leggero eccesso di nitrito di amile, la soluzione diventa ben presto assai torbida, e allo spettroscopio presenta una stria di assorbimento che, in confronto di quella caratteristica della metemoglobina, appare spostata verso il violetto, estendendosi da 0,610 a 0,630. Con aggiunta di solfuro d'ammonio non si produce in queste condizioni uno spettro speciale, mentre è noto che la metemoglobina per azione del solfuro di ammonio ridà l'emoglobina, in modo che possiamo concludere che si tratta di ematina acida [1].

Rispetto al nitrito di sodio ci è risultato che esso costituisce per l'emoglobina un ottimo metemoglobinizzante, poichè non ha gli svantaggi del permanganato e del nitrito di amile, e, sebbene meno potente del ferricianuro, è di azione egualmente sicura.

Di fronte al ferricianuro ha poi il vantaggio che la metemoglobina da esso prodotta non si trasforma in seguito in fotometemoglobina. Il nitrito di sodio al 5 % mentre metemoglobinizza in pochi minuti le soluzioni di ossiemoglobina, impiega molte e molte ore e perfino dei giorni a metemoglobinizzare la carbossiemoglobina; di modo che esso nitrito si presta bene a dimostrare il diverso comportamento dell'ossiemoglobina e della carbossiemoglobina di fronte alle sostanze metemoglobinizzanti.

Abbiamo pure voluto studiare la successiva azione della luce del giorno sulle diverse metemoglobine ottenute col ferricianuro; vale a dire abbiamo voluto vedere come si comportano di fronte alla luce il sangue saturato di CO puro e di gas illuminante, e successivamente metemoglobinizzato.

---

nel campo del verde e del turchino, delle quali la prima, partendo dal rosso, occupa la posizione della banda α dell'ossiemoglobina. In soluzione più concentrata, il permanganato dà un assorbimento diffuso, e quindi si comprende facilmente come renda difficile o impossibile l'apprezzamento dello spettro del sangue.

[1] Questa proprietà del nitrito di amile di dare in vitro prima metemoglobina e poi ematina acida, è certamente da attribuirsi alla scomposizione che questa sostanza continuamente subisce acquistando reazione acida, come trovò il *Giacosa* (14). Ci è inoltre parso che col tempo, per azione del nitrito di amile, il pigmento sanguigno passi per ulteriori modificazioni.

Per questo scopo, il 29 marzo, in cinque provette contenenti 5 cc. di sangue di bue al 7 % trasformato in carbossiemoglobina con gas illuminante, e in cinque provette con altrettanta quantità di sangue saturato con CO puro, si aggiungono 10-12-14-16-18 goccie di una soluzione al 20 % di ferricianuro potassico. Dopo cinque minuti, il colore diventa in tutte le provette rosso-scuro per trasparenza e bruno per riflessione. Allo spettroscopio, evidentissima stria della metemoglobina, e in alcune provette, specie in quelle con minor quantità di ferricianuro, vi sono traccie di due strie tra D ed E. Le provette si espongono alla luce del giorno. Dopo 4 ore, in tutte è evidentissima la stria della metemoglobina e non è comparso alcun cenno della cianmetemoglobina. Sono scomparse le traccie delle due strie tra D ed E. Dopo 48 ore, tutte le provette hanno assunto un colore rosso chiaro, e allo spettroscopio si nota che non esiste più la stria della metemoglobina, ed è comparsa la larga banda della cianmetemoglobina.

Questa esperienza dimostra che la carbossiemoglobina da CO puro e la carbossiemoglobina da gas luce, si comportano in modo essenzialmente uguale di fronte al ferricianuro e alla successiva azione della luce.

Se adunque dalle nostre ricerche risulta confermato che il CO puro e il gas illuminante si comportano diversamente con la metemoglobina, da esse risulta anche che nemmeno tra sangue saturato in vitro con gas illuminante e sangue saturato con CO puro, riesce possibile una diagnosi differenziale basata sul comportamento di fronte alle sostanze metemoglobinizzanti.

Ma come si può spiegare che facendo agire il gas luce sulla metemoglobina si ha la trasformazione in cianmetemoglobina, mentre trattando coi metemoglobinizzanti la carbossiemoglobina da gas illuminante non si ha la formazione di tale cianmetemoglobina?

Si deve pensare che il continuo passaggio del gas fatto gorgogliare attraverso alla metemoglobina apporti una quantità relativamente grande di composti cianici, capace di provocare la formazione di cianmetemoglobina; mentre la piccola quantità di cianogeno, eventualmente fissatasi in pochi centimetri cubici di carbossiemoglobina da gas luce, non è capace di esser causa di tale trasformazione.

Conclusioni.

1. Il gas illuminante è capace di trasformare le soluzioni di metemoglobina in un liquido di color rosso chiaro, che, allo spettroscopio, in una soluzione al 7 $^0/_0$ sotto lo spessore di mm. 2,4, presenta una larga banda di assorbimento nel verde, localizzabile in lunghezza d'onda tra 0,515 e 0,580.

2. Il sangue di bue e il sangue umano, metemoglobinizzati, si comportano di fronte al gas illuminante nell'identico modo.

3. Le metemoglobine ottenute col permanganato di potassio, col nitrito d'amile e col nitrito sodico, si comportano di fronte al gas illuminante come la metemoglobina ottenuta con ferricianuro potassico.

4. Il CO puro, fatto gorgogliare attraverso a una soluzione di metemoglobina, non è capace di imprimerle alcun cambiamento.

5. L'aria atmosferica si comporta con la metemoglobina nello stesso modo dell'ossido di carbonio.

6. La luce del giorno trasforma la metemoglobina da ferricianuro nell'identico modo del gas illuminante, mentre questo non avviene per la metemoglobina da permanganato, da nitrito di sodio e da nitrito d'amile.

7. La carbossiemoglobina da CO e la carbossiemoglobina da gas illuminante, trattate con ferricianuro, si trasformano ambedue in metemoglobina, contrariamente alle affermazioni del *Wachholz*; solo in seguito, per azione della luce, si trasformano in cianmetemoglobina (fotometemoglobina).

8. Con la prova della metemoglobina non è possibile differenziare la carbossiemoglobina da gas luce dalla carbossiemoglobina da CO puro o da vapori di carbone.

Bibliografia.

1. HOFMANN-KOLISKO, Trattato di medicina legale, riferito alla codificazione italiana dal Prof. A. Severi. Traduzione di C. Ferrai, Vol. II, pag. 228.
2. S. OTTOLENGHI e A. NAZARI, Una famiglia asfissiata da gas illuminante [ossido di carbonio]. (Archivio di Psichiatria, Neuropat. e Med. legale, pag. 523, 1904).
3. RICHTER, Gerichtsärztliche Diagnostik und Technik, Leipzig, 1905, pag. 163.
4. BIEFEL und POLECK, Ueber Kohlendunst und Leuchtgasvergiftung. (Zeitschr. f. Biologie, 1880).
5. CRUZ. Cfr. VIBERT, Précis de Toxicologie, 1900, pag. 452.
6. SZIGETI, Ueber Kohlenoxydmethämoglobin und Kohlenoxydhämatin. (Vierteljahrsschr. f. ger. Med., pag. 299, 1896).
7. WACHHOLZ, Experimentelle Beiträge zur Lehre von der Kohlenoxyd- und Leuchtgas Vergiftung in gerichtsärztlicher Hinsicht. Krakau, 1896.
8. RICHTER, Zur Differentialdiagnose zwischen Kohlendunst-und Leuchtgasvergiftung. (Wiener klinische Wochenschrift, Nr. 33, 1893).
9. L. WACHHOLZ und V. SIERADZKI, Weitere experimentelle Untersuchungen über Kohlenoxyd- und Leuchtgasvergiftung. (Zeitschrift f. Medizinalbeamte, H. 8, 1897).
10. HERTEL, V. Berliner klin. Wochenschr., N. 52, 1896.
11. BOCK, Ueber eine durch das Licht hervorgerufene Veränderung des Methämoglobins. (Skand. Arch. f. Physiol., pag. 299, 1895).
12. ZEYNEK, Ueber kristallisirtes Cyanhämoglobin. (Zeitschr. f. physiol. Chemie, XXXIII Band, pag. 426, 1901).
13. H. BERTIN-SANS et J. MOITESSIER, Sur la transformation de l'hémoglobine oxycarbonée en méthémoglobine et sur un nouveau procédé de recherche de l'oxyde de carbone dans le sang. (Comptes rendus de l' Acad. des Sciences, Tome 113, séance du 27 juillet 1891).
14. GIACOSA, Sull' azione del nitrito d' amilo sulla sostanza colorante del sangue. (Archivio per le Scienze Mediche, Vol. III, 1879).

[Dall'Istituto di Materia medica e Farmacologia sperimentale della R. Università di Pisa, diretto dal Prof. Dario Baldi].

SUL MECCANISMO DI AZIONE DELLE SOSTANZE DIURETICHE

Ricerche sperimentali

del Dott. GIUSEPPE MATUCCI.

(Lavoro premiato al Concorso Fubini del 1905).

Sebbene il meccanismo di azione dei diuretici sia stato argomento di studi condotti molto accuratamente da moltissimi cultori delle scienze biologiche, sebbene molte teorie (e ve ne sono alcune ingegnose ed attraenti) sieno state avanzate alla soluzione dell'intricato problema, pur tuttavia niente ancora abbiamo di ben positivo; si smentisce recisamente oggi quello che ieri era dato come assolutamente sicuro, e gli stessi lavori sperimentali, sia per la differente tecnica operativa, sia per la differenza dell'interpetrazione che i vari autori hanno dato ai fatti osservati, hanno spesso condotto a resultati che sono fra loro in stridente contradizione.

Dopo i lavori del *Ludwig*, creatore della *teoria meccanica* o della *filtrazione* e del *Bowmann*, creatore della teoria della *secrezione con partecipazione degli elementi cellulari*, fu un succedersi ininterrotto di pubblicazioni sull'argomento, a sostenere ora l'uno ora l'altro degli autori ricordati.

Così abbiamo da una parte il *Kuss*, il *Posch* e *Maly*, i quali tentano combattere alcune obbiezioni rivolte alla teoria della filtrazione, in riguardo specialmente alla composizione chimica ed alla reazione dell'orina confrontata col sangue, da cui essa dovrebbe, secondo *Ludwig*, direttamente derivare; abbiamo *Schmie-*

deberg, che a riprova dell'attività propria dell'epitelio renale, cita la formazione per sintesi, da lui stesso ottenuta, per mezzo della circolazione artificiale del rene, di acido ippurico dalla glicocolla ed acido benzoico: l'*Heidenhain*, con le sue classiche esperienze del solfo-indicato di sodio, confermate poi dal *Kabrhel* e dal *Grützner* e confutate da *Pautynski* e da *Henceshen:* il *Nussbaum*, il quale sperimentò sui batraci usufruendo della distinta vascolarizzazione che in questi animali esiste, sul glomerulo del *Malpighi*, per mezzo dell'arteria renale e nei tubuli per mezzo della vena porta renale; giunse così a stabilire che mentre alcune sostanze erano eliminate per il glomerulo, altre lo erano per i tubuli. Infine *Henle* e *Meckel*, *Meissner, Zalescki* e *Wittich* trovarono, dopo la legatura degli ureteri, concrezioni di acido urico e di urati negli epiteli dei tubuli renali.

Con l'applicazione dell'omometro del *Roy* (considerando le modificazioni di volume del rene, come misura delle variazioni della sua provvista vascolare) si vennero poi a studiare più direttamente i rapporti esistenti fra pressione sanguigna e secrezione orinaria, specialmente per parte del *Roy* stesso, del *Conheim*, del *René,* del *Foster*, ecc.: non tutti gli autori si trovano però perfettamente daccordo nell'ammettere in modo assoluto tale rapporto: l'*Ustimowisch* per es. crede che la secrezione urinaria si arresti appena la pressione sanguigna scende sotto i 50 mm. di Hg; *Grützner* osservò la secrezione dell'orina anche con una pressione di 30 mm. mentre *Barney Sachs* non crede potersi stabilire un limite alla pressione sanguigna per l'attività dei reni, avendo osservato l'urina uscir fuori, anche con una pressione inferiore a 50 mm. di mercurio. Secondo il *Pawlow* in seguito ad iniezioni di acqua nel sangue, non si avrebbe aumento di pressione, mentre si ha aumento della quantità di urina; secondo *Ponfick* ed *Albertoni* non è l'aumento del volume del sangue che con i suoi effetti determina l'aumento della diuresi: difatti l'urea, l'acido urico, i sali dell'urina, le iniezioni di idrato di cloralio e di acetato di sodio farebbero aumentare notevolmente la quantità dell'urina, senza portare aumento della pressione. Ma questi resultati così disparati, mi pare si potrebbero intendere con la ipotesi emessa dal *Foster,* che cioè acqua, acetato sodico ed altre so-

stanze, aumentano la diuresi per un' azione che esse avrebbero su una innervazione vasomotoria intrarenale: in una parola si avrebbe nel glomerulo un aumento relativo di pressione, determinato dalla vaso-dilatazione nel territorio renale, mentre resterebbe costante la pressione sanguigna in tutti gli altri territori vascolari.

Nella massima parte delle ricerche che sono andato fin qui esponendo non si tenne conto se potessero sussistere delle relazioni fisiologiche fra sistema nervoso e secrezione renale: e poichè indirettamente mi occupo in questo lavoro di vedere se e fino a qual punto esiste tale rapporto, ritengo opportuno fermarmi un po' più a lungo sugli studi finora fatti a questo proposito.

Le esperienze di *Rimer* e *Bidder* avevano dimostrato che si può ad una rana asportare il cervello, o distruggere la midolla spinale dalla sua porzione cervicale in basso, senza che si avesse cessazione della secrezione urinaria, mentre ciò avveniva per lesioni apportate alla midolla allungata. E che l' integrità della midolla allungata non sia solo indispensabile alla circolazione e alla respirazione, lo dimostra il fatto che, avvelenando un animale col curaro e mantenendolo in vita con la respirazione artificiale, si vede continuare la secrezione dell' urina; ma la respirazione artificiale non è più sufficiente a che persista l' attività renale, se curarizzando l'animale si seziona anche il bulbo. Concludono quindi i due autori che nel midollo allungato si trova il *punto di partenza della innervazione dei reni.*

Questo fatto venne avvalorato dalle classiche esperienze di *Claudio Bernard*, il quale, pungendo il pavimento del quarto ventricolo, nella linea mediana a livello delle origini del vago, e propriamente nello spazio compreso fra le origini dei nervi acustici e quelle dei pneumogastrici, ottenne glucosio nelle urine, che erano aumentate di molto in quantità.

Praticando invece la puntura un po' più in alto, l' urina è meno abbondante, meno ricca di glucosio, ma contiene albumina. L' esagerazione della quantità dell' urina, il passaggio dello zucchero e dell' albumina nelle urine, sono dei fenomeni indipendenti gli uni dagli altri, e possono essere prodotti separatamente. Così facendo la puntura un po' al disotto della origine dei nervi udi-

tivi, si ottiene poliuria senza zucchero e senza albumina. Da che dipende questa poliuria? Non certamente da un aumento di pressione che non si modifica affatto: nè, secondo *Eckhard*, da una azione vasomotrice per mezzo dello splacnico, perchè ha luogo anche dopo la sezione dello stesso.

L' *Eckhard* ammettendo nel bulbo il centro di innervazione per la secrezione urinaria, cerca sopratutto le vie nervose specifiche le quali debbano condurre gli eccitamenti dal midollo allungato ai reni. Egli dimostrò che il taglio del midollo spinale, fra la sesta e la settima vertebra cervicale, era seguito tosto da un arresto duraturo della secrezione renale: e lo stesso effetto ottenne costantemente facendo il taglio più in alto nella regione cervicale, onde egli concluse: *il midollo cervicale essere nececessario alla secrezione urinaria.*

Questo di *Eckhard*, iniziò una serie di esperimenti tendenti a dimostrare se la secrezione fosse dipendente, o meno, dal sistema nervoso, e che dettero luogo a discussioni nelle quali non si potè a meno di ritornare sopra il problema or ora preso in rassegna, se cioè la urinazione fosse dipendente dalla pressione, e quindi se il fatto trovato da *Eckhard* potesse interpetrarsi come mancata urinazione per abbassamento di pressione.

Così l' *Ustimowitsch* dimostrò un rapporto strettissimo fra secrezione urinaria e pressione sanguigna: egli dopo avere arrestato la secrezione in un animale col taglio della midolla cervicale, iniettava urea; vedeva ricominciare la secrezione e nello stesso tempo aumentare la pressione sanguigna.

Ma l' *Heidenhain,* considerando che per iniezione di urea l'aumento della pressione non è costante e che d' altra parte l' iniezione di altre sostanze che per niente influenzano la pressione (idrato di cloralio, nitrato sodico, ecc.) hanno lo stesso effetto, ritenne doversi a tutt' altra causa riferire il ritorno della secrezione in seguito alla iniezione di urea.

Invece credette poter dimostrare il rapporto fra pressione e secrezione nel seguente modo: dopo aver sezionato ad un coniglio il midollo cervicale, iniettò nella giugulare 5 cc. di una soluzione di indaco carminio; dopo un' ora, non vedendosi più goccia di urina, l' animale veniva sacrificato. Nella sezione si vedevano i

tubuli contorti, l'ansa ascendente di *Henle* e il tratto intercalare pieni di granulazioni e di cristalli colorati: siccome la filtrazione dell'acqua era stata intieramente sospesa per la sezione del midollo, non si era prodotta corrente nei canali uriniferi, e la sostanza colorante dovette evidentemente esser secreta là dove si trovava. Dunque per la sezione del midollo, mentre continua la secrezione in quella parte di rene dove la funzione è indipendente dalla pressione, cessa invece nell'altra dove questa dipendenza esiste.

In seguito *Barney Sachs* ritornò su questi studi e venne alla conclusione che si può sezionare il midollo nei punti più differenti, senza che ciò abbia notevole influenza sulla secrezione renale: mentre se la sezione cade nella midolla cervicale, cessa bensì la urinazione, ma questo fatto è in strettissimo rapporto con l'abbassamento della pressione.

Vulpian cercando di spiegare la poliuria che si può ottenere con la puntura del pavimento del quarto ventricolo, propende per ritenerla dipendente dall'azione combinata di due disturbi morbosi: da una parte l'eccitamento delle fibre vaso-dilatatrici, dall'altra l'irritazione dei nervi secretori del rene. Quantunque l'esistenza di nervi secretori non siasi potuta ancora dimostrare in modo positivo, non esita ad ammetterli, confidando che accurate ricerche arriveranno a riempire questa lacuna delle nostre conoscenze sopra l'innervazione dei reni.

Il *Vulpian* crede anche probabile, che la maggior parte delle cause che producono la poliuria, agiscano per un meccanismo riflesso, che abbia per centro la midolla allungata: così avrebbe luogo la poliuria in seguito ad alcune lesioni sulla midolla spinale, od in seguito a contusioni della regione del fegato, dei reni, ecc.

Nel 1889 lo *Spallitta* pubblicò, su questo importaante argomento, un lavoro col quale giungeva a risultati abbastanza differenti da quelli ottenuti dagli altri sperimentatori fin qui ricordati. Egli operava nel seguente modo: dopo avere svuotata completamente la vescica, col cateterismo se si trattava di una cagna, o comprimendo fortemente la regione ipogastrica se di un cane, sezionava il midollo a varie altezze: immediatamente dopo la sezio-

ne, iniettava sotto la pelle una soluzione di ioduro di potassio: questo perchè, non essendo sicuro di avere, col cateterismo o con la pressione ipogastrica, espulsa tutta la urina contenuta in vescica, aveva bisogno di un criterio esatto per sapere se l'urina, che dopo l'atto operativo l'animale emetteva o si trovava in vescica, fosse stata secreta prima o dopo la lesione spinale: è chiaro che se l'urina dava la reazione dell'iodio, era stata secreta dopo la sezione.

Ebbene egli sezionando in vari animali il midollo a varie altezze fra la quarta vertebra dorsale e la quarta cervicale, non vide mai cessare la urinazione, e questo contrariamente a quanto avevano osservato *Eckhard*, *Ustimowitsch*, *Heidenhain*, *Barney Sachs*. Osservava invece l'arresto della secrezione, quando la sezione era fatta tra la *terza e la quarta* vertebra cervicale. Osservò inoltre lo *Spallitta* che eccitando elettricamente il midollo nella porzione cervicale, si aveva un arresto temporaneo della urinazione, e, dice, siccome sappiamo che l'eccitamento del midollo produce un aumento di pressione, dal momento che ad esso non corrisponde un aumento della secrezione, e si nota invece un arresto, vuol dire che l'urinazione non è in rapporto con la pressione sanguigna: conclude quindi ammettendo che *le alterazioni della funzione urinaria osservate dopo la sezione del midollo cervicale fra la terza e la quarta vertebra, sieno dovute a lesioni di fasci nervosi speciali per la funzione del rene.*

A me pare però che questi risultati e queste conclusioni non vadano esenti da critiche, ch'io mi riserbo di esporre in seguito.

Non sono mancati nemmeno sperimentatori sopra il sistema nervoso periferico, tendenti a dimostrare quale influenza esso potesse avere sulla secrezione renale.

La stimolazione dei nervi renali darebbe secondo *Bernard*, *Eckhard*, *Vulpian* una diminuzione ed anche un arresto della secrezione, il taglio darebbe un aumento.

Vulpian vide divenire pallido il tessuto renale dopo elettrizzazione dei nervi renali, mentre nello stesso tempo diminuiva il calibro dell'arteria e della vena di più della metà.

Schwarz avrebbe recentemente osservato una diminuzione del secreto in seguito al taglio del simpatico.

Secondo alcuni (*Eckhard, Vulpian*) il vago non avrebbe alcuna influenza sulla funzione secretiva e sulla circolazione dei reni.

Bernard aveva però osservato che nel coniglio, dopo il taglio del gran simpatico, l' eccitamento del moncone periferico del vago al cardias determinava un aumento della secrezione urinaria ed una congestione del rene.

Nel 1888 il *Masius* credette di potere assegnare al vago una azione vaso-costrittrice nel rene ed un' azione trofica: tali ricerche furono confermate da *Arthand* e *Butte*, da *Boeri*, da *Rossi*. Vennero invece confutate in parte dal *Vanni* e completamente dal *Walrawens*.

Secondo quest' ultimo, l' eccitazione del vago al collo arresta la secrezione renale per la sua azione inibitoria sul cuore, e successiva diminuzione della pressione sanguigna: ma tale stimolo non ha più effetto dopo l'atropinizzazione, il che dimostra che il vago non contiene fibre vasomotorie nè secretorie per il rene.

Meccanismo di azione dei diuretici. — Gli studi fisiologici sulla funzione renale, come si è potuto constatare fino ad ora, non hanno potuto risolvere in modo assolutamente ineccepibile i problemi che si riferiscono al meccanismo della funzione stessa, e quindi non hanno potuto dare alle indagini farmacologiche, quei lumi che sono necessari ad interpetrare il modo di agire dei diuretici, od a stabilire se una sostanza sia o no realmente capace di accrescere la diuresi. La confusione si è resa più grave non solo per le condizioni difficili dell' esperimento, ma perchè spesso si è scambiata l' azione terapeutica con la fisiologica, di modo che non è a meravigliarsi se trovansi nella letteratura di questo argomento opinioni tanto discordi.

I farmacologi assegnarono alle varie sostanze diuretiche un diverso meccanismo di azione, a seconda che parteggiavano per una o per l' altra delle principali teorie che ho ricordato.

Così finchè ha tenuto il campo la teoria meccanica del *Ludwig*, si è ritenuto che la maggior parte dei medicamenti agissero sulla diuresi per aumentata pressione sanguigna (v. lavori di *Ludwig*, *Hermann*, *Grützner*, *Bernard*, *Sobyeranski*, ecc.), e del resto anche ora è riconosciuto da tutti che ci sono varie sostanze (scilla, digi-

tale, ecc.) che agiscono indiscutibilmente per un aumento della pressione sanguigna.

Ma poichè si vide da altri sperimentatori che ci sono alcune sostanze le quali aumentano la secrezione dell' urina senza minimamente o quasi influenzare la pressione, si pensò ad un' azione diretta dei farmaci stimolante l' epitelio renale: e questo massimamente dopo i classici lavori del *Heidenhain.* Senza passare in rivista tutta la immensa quantità di lavori pubblicati su questo argomento, mi limiterò a citare i più importanti e recenti.

Mountard-Martin e *Richet* nel 1880, e *Albertoni* nel 1881, studiarono l' azione degli zuccheri sull' organismo, iniettandone soluzioni acquose nella vena femorale di un cane e videro che potevano così produrre una enorme diuresi.

Stabilirono poi (*Mountard-Martin* e *Richet*) tale diuresi non essere dovuta all' acqua della soluzione, poichè con una quantità anche dieci volte maggiore di acqua semplice non ottennero poliuria; ma bensì (*Albertoni*) doversene ricercare la causa nella pressione sanguigna, la quale, per una iniezione di 20 gr. di glucosio in 20 cc. di acqua, era capace di innalzarsi di 40 e 60 mm. di mercurio in un cane del peso di 7 kgr. circa.

Botkin e *Koscklakoff* usarono la caffeina in molti idropici e stabilirono che essa aveva forte azione diuretica come conseguenza dell' aumento di forza del cuore e della pressione sanguigna. Lo stesso stabilirono per la scilla *Husemann* e *Koenig.*

Nel 1883 invece *Brackenridge* avendo osservato che la caffeina non ha alcuna azione diuretica quando l' epitelio renale è alterato, (nefrite parenchimale) e che si ha, per caffeina, aumento di urea (ciò che non si può spiegare con un semplice fenomeno di filtrazione) ne deduce che essa agisce direttamente sull' epitelio renale, oltrechè sulla pressione sanguigna.

Poco tempo dopo *Jendrassik* credendo di avere a caso scoperto il potere diuretico del calomelano, mentre tale azione era già conosciuta anticamente, (*Paracelso*) — come fa rilevare in una sua memoria in proposito *A. Corradi* — lo sperimentò in alcuni idropici ed escluse una azione eccitante sui reni, poichè otteneva aumento della diuresi solo in individui edematosi; e d' altra parte non avendo potuto osservare alcuna influenza sulla pressione san-

guigna e sulla funzione del cuore, concluse che il principale fattore della poliuria da calomelano si deve trovare nel riassorbimento del liquido idropico per mezzo del sangue *in der resorption der Oedematosen Flüssingkeit durch das Blut*).

Spiller Locke riferendosi ai lavori di *Ustimowitsch* ed *Abelef*, cerca spiegare l'azione diuretica del calomelano, ricordando che esso aumenta l'urea nel sangue e che l'aumento di urea eccita la diuresi. Se si taglia ad un cane la midolla spinale per modo che cessi nei reni la pressione sanguigna e si sopprima così la secrezione di urina, si vede poi questa ristabilirsi quando si inietta urea nelle vene (*Ustimowitsch*). Con la trasfusione di sangue ricco di urea, si aumenta la quantità di sangue che nell'unità di tempo passa per i reni, restando però invariata la pressione (*Abelef*).

Che il calomelano aumenti l'urea nel sangue venne dimostrato da *Nöel Paton.*

Giova qui ricordare anche gli studi del *Munck* il quale sperimentò l'azione dei diuretici sui reni estirpati e sottoposti alla circolazione artificiale. Secondo questo autore la sola digitale aumenterebbe la diuresi per azione sul cuore, sulla pressione sanguigna, mentre parecchie altre sostanze (cloruro di sodio, nitrato di potassio e di sodio, caffeina, glucosio), produrrebbero abbondante diuresi per un acceleramento della velocità del sangue nel territorio renale, dovuto a dilatazione vasale. Crede però che questa azione non basti da sola a spiegare l'enorme aumento della secrezione e che quindi non si possa del tutto escludere un'azione diretta sull'epitelio secernente del rene.

Nel 1889 l'*Albertoni* ritornando sul meccanismo dell'azione diuretica degli zuccheri, vide che iniettandone ai conigli aumentava la quantità di urina, ma non si aveva aumento della pressione, come aveva ottenuto precedentemente nei cani: invece sperimentando all'oncometro del *Roy*, od osservando la quantità di sangue uscita da una vena prima e dopo la somministrazione di glucosio, constatò sempre, in seguito ad iniezione di zucchero, dilatazione vasale e conseguentemenae aumento della velocità del sangue: ed a questo fatto appunto attribuiva l'aumento della diuresi, analogamente a quello che per la caffeina aveva stabilito il *Munck.*

Contro questa opinione del *Munck* sorse però lo *Schroeder* facendo osservare che in tutti gli organi sottoposti alla circolazione artificiale, per avvelenamento di quasi tutte le sostanze, ha luogo una dilatazione vasale. Egli è convinto che la caffeina agisca sulla diuresi per l'azione sua diretta sull'epitelio renale, e per spiegare il fatto che negli individui normali spesse volte non si ha aumento della diuresi, egli ammette che la caffeina eserciti contemporaneamente due azioni: l'una eccitante il sistema nervoso centrale e quindi anche il centro vaso-motorio, per cui si restringono i vasi renali e viene ostacolata la secrezione urinaria; l'altra, diretta sull'epitelio renale, è quella capace di un forte aumento della diuresi: ora l'azione eccitante centrale può, secondo l'autore, compensare in parte o neutralizzare completamente quella esercitata sul rene. Quindi perchè l'azione diuretica della caffeina si possa spiegare nella sua totalità, è necessario che sia eliminata l'influenza del centro vaso-motorio: ed a dimostrare la verità di questo suo asserto, egli cita i resultati ottenuti con le sue esperienze sui cani: dopo avere isolato dal sistema nervoso centrale un rene, tagliando tutti i nervi che in esso si immettono, inietta nella giugulare una soluzione di caffeina ed ottiene un forte aumento della urinazione, dalla parte del rene isolato in confronto di quello sano: questo, secondo lui, perchè il rene isolato non è più sottoposto all'influenza del centro vaso-motorio e risente quindi intieramente l'azione diuretica della caffeina: ma a me pare che abbia dato una falsa interpetrazione al fenomeno osservato: un rene cui sieno tagliati i nervi non si trova più nelle sue condizioni fisiologiche; col taglio si determina una neuro-paralisi e quindi dilatazione vasale ed aumento della quantità di sangue che passa pei reni nell'unità di tempo; d'altra parte, la dilatazione vasale del rene non essendo compensata da dilatazione in altre parti dell'organismo, si avrà un forte aumento di pressione nel territorio renale e, come conseguenza immediata, abbondantissima diuresi. In una seconda serie di esperienze lo *Schroeder* somministra la caffeina ad animali precedentemente cloralizzati o morfinizzati ottenendo un effetto diuretico molto notevole, e spiega questo ammettendo che con tali ipnotici si paralizzi il centro vaso-motore in modo che esso non faccia più risentire la sua azione vaso-costrittrice sul rene.

Malgrado che una tale opinione abbia tutta l'apparenza della realtà e sia fondata sopra esperienze ben condotte, pure, basandosi su nuovi fatti sperimentali la cui interpetrazione non può dar luogo a dubbio, fu confutata da *Cervello* e *Lo Monaco*.

Essi mutarono le condizioni dell'esperienza:

1° Adoperando altri farmaci che, mentre producono una risoluzione muscolare, non paralizzano il centro vaso-motore (curaro).

2° Ricorrendo a quelli stessi adoperati dallo *Schroeder* ma dati a dosi così piccole da non poter rendere questo centro insensibile ai suoi eccitamenti.

Conducendo in tal guisa gli esperimenti, secondo le idee dello *Schroeder*, evidentemente non si sarebbe più dovuto ottenere l'effetto diuretico nè col curaro e la caffeina, nè con questa e le piccole dosi di paraldeide, morfina, ecc., poichè in entrambi i casi il centro vaso-motorio è sempre capace di sentire l'influenza degli eccitanti e quindi anche della caffeina, nello stesso modo come negli animali ai quali si dà solo questo alcaloide; ebbene, un aumento molto intenso della urinazione fu osservato lo stesso.

Invece somministrando caffeina ad animali precedentemente cloroformizzati, quindi col centro vaso-motorio paralizzato, non riuscirono ad accelerare la eliminazione dell'urina, già diminuita dall'anestetico. A questo proposito però, come osservano giustamente gli autori, si può obbiettare che il cloroformio complica un po' le condizioni dell'esperimento, rendendo forse ineccitabile l'epitelio renale.

Per un aumento della diuresi da caffeina dipendente dalla pressione sanguigna, si schiera il *Coppola* il quale, sperimentando su cani e su rane, vide costantemente aumentare la pressione arteriosa ed insieme accrescersi il numero dei battiti cardiaci.

Il *Baldi* tenta di risolvere la questione, cercando se in seguito alla somministrazione di caffeina si possano osservare modificazioni morfologiche dell'epitelio renale, dovute ad aumentata funzionalità, analogamente a quello che si osserva in altre glandule dell'organismo (salivari, pancreatica).

Egli estirpa un rene ad un animale, indi somministra caf-

feina e dopo un certo tempo, osservato l'aumento dell'urina, estirpa l'altro rene, e di tutti e due esamina al microscopio sezioni preparate con la medesima tecnica (liquido di *Flemming*, serie degli alcool, cloroformio, inclusione in paraffina, colorazione con safranina).

Ma nelle sue numerose esperienze non è mai riuscito ad osservare differenze morfologiche apprezzabili fra i due reni.

È certo che se qualche differenza avesse potuto notare, la questione sarebbe stata risoluta definitivamente. Invece dato il resultato negativo, l'autore, mentre non si sente di poter escludere in modo categorico un'azione della caffeina sull'epitelio renale, pure crede di poter consigliare una grande circospezione nell'accettare le ipotesi dello *Schroeder*.

Invece l'*Ach* pur non avendo potuto trovare alterazioni macroscopiche nè microscopiche nei reni, dopo somministrazione di dimetilxantina, paraxantina e teofillina, rimane convinto fautore della teoria dello *Schroeder*, localizzando nell'epitelio e specialmente in quello del glomerulo, l'azione diuretica dei derivati della xantina.

A conclusioni affatto opposte giunse *Starling*, il quale avendo osservato aumento di volume del rene durante la diuresi da caffeina ne spiega l'azione esclusivamente con una attiva dilatazione vasale.

Massalongo e *Silvestri* studiando il meccanismo d'azione della diuretina, ne localizzano l'attività sul parenchima renale.

Masius ascrive alla diuretina un potere diuretico superiore a quello della digitale e ritiene che agisca sui reni direttamente, aumentandone l'attività ed elevando la secrezione degli elementi propri dell'urina.

Così pure *Seibert* avendo adoperato la diuretina in molti casi di malattie renali e cardiache, crede di poterne localizzare l'azione sull'epitelio renale, non avendo potuto ottenere alcuno effetto in casi nei quali l'epitelio rimasto sano era poco. Però trova che tale sostanza è anche eccellente stimolante cardiaco e capace di accrescere la pressione sanguigna.

Obolenscky sperimentando col balsamo di copaive, gli attribuisce un'azione più potente della digitale, convallaria, calome-

lano, sparteina: ha riscontrato dietro sua somministrazione, effetti durevoli; le condizioni del polso e della pressione si mantengono inalterate: ne ascrive l'azione sui nervi secretori del rene dissenziendo invece da *Botkin* che attribuisce l'azione sui vasi del rene dilatandoli.

Silva e *Brugnatelli* per il calomelano, *Grandis* per il cloralio, descrivono un'azione diretta sull'epitelio renale.

Albanese studiando con l'oncometro l'azione del curaro, cloralio e caffeina sulla circolazione renale, ci conduce ad alcune conclusioni di un certo interesse.

Afferma innanzi tutto che l'aumento della diuresi non è strettamente in rapporto con l'afflusso maggiore di sangue al rene. Infatti per la somministrazione di solo cloralio, farmaco che produce un aumento insignificante della diuresi, ha veduto notevolmente aumentare il volume del rene: mentre d'altra parte il curaro, la cui azione diuretica è abbastanza intensa, non produce sul volume renale notevoli cambiamenti. Nota inoltre che se ci fosse rapporto di causa ad effetto, fra il maggiore afflusso di sangue al rene e la diuresi, nel momento in cui si aggiunge la caffeina agli altri farmaci, dovremmo vedere innalzarsi considerevolmente la curva oncografica; invece, l'aumento che la caffeina apporta al volume del rene, quando esso è già sotto l'azione del curaro o del cloralio, non è tale da poter dare ragione dell'accrescimento considerevolissimo che produce nella quantità dell'urina emessa.

Dietro somministrazione di sola caffeina, non ha mai notato costrizione vasale, ma sempre dilatazione e ciò in contrasto alla teoria di *Schroeder*: tuttavia non avendo potuto stabilire un rapporto costante fra secrezione urinaria ed aumento di volume del rene, inclina a localizzare l'azione dei diuretici sull'epitelio renale.

Una teoria che ha trovato un buon numero di fautori è quella di *Sobieranski* il quale, sostenitore convinto della teoria meccanica del *Ludwig*, e basandosi su dati sperimentali, ammette per il meccanismo renale una *funzione filtratrice* nella capsula del *Bowmann*, in dipendenza della pressione sanguigna e del coefficiente osmotico, ed una *funzione di riassorbimento*, nei tu-

buli contorti e forse anche nei retti e nelle altre parti del rene. Cosicchè secondo lui i medicamenti diuretici possono agire:

1° Aumentando la pressione sanguigna od il coefficiente osmotico nel glomerulo;

2° Paralizzando l'epitelio dei tubuli in modo da impedire il riassorbimento;

3° Agendo contemporaneamente sul glomerulo e sui tubuli.

Così i sali agirebbero aumentando il coefficiente osmotico e di filtrazione dei glomeruli, essendo capaci di togliere ancora dell'acqua all'organismo e produrre diuresi, quando gli altri diuretici sono rimasti inefficaci: la caffeina, diuretina, teobromina ed affini agirebbero paralizzando il potere assorbente dei tubuli e possono quindi mostrare spiccata la loro azione, quando nell'organismo non manchino sostanze da urinare: infine, al terzo gruppo, ascrive quale rappresentante principale l'urea, la cui azione filtratrice sarebbe però minore che quella che si ha per i sali, come pure l'azione paralizzante sarebbe minore di quella della caffeina.

Il *Sobieranski*, nelle sue esperienze con la caffeina ha notato che se si inietta nella giugulare di un cane una soluzione di indaco-carminio, dopo precedente somministrazione di caffeina, e si va poi ad esaminare il rene, non si vede mai alcuna colorazione dei nuclei dei tubuli, ma solo una colorazione molto lieve e diffusa del protoplasma cellulare: invece se si inietta indaco, senza aver dato prima caffeina, tale colorazione dei nuclei la si ottiene: che vuol dire ciò? Se veramente la caffeina eccitasse l'epitelio renale a maggior funzione, secondo asserisce lo *Schroeder*, si dovrebbe aver per iniezione di solfo indicato una più intensa colorazione dei nuclei o per lo meno uguale a quella che si ha somministrando la sola sostanza colorante; invece, conclude l'autore, la caffeina paralizza evidentemente l'epitelio dei tubuli; tanto è vero che esso non è più capace di assumere l'indaco. In successive esperienze l'autore, mantenendo gli animali con alimenti asciutti (pane, crusca, ecc.) vide che anche forti dosi di caffeina non erano capaci di aumentare la diuresi e si fece da ciò la convinzione che, per avere un effetto diuretico qualsiasi, non è solo necessaria la caffeina, ma anche una quantità sufficiente nel sangue di sostanze capaci a produrre urina.

È certo però che anche questa teoria, per quanto ingegnosa e fondata sull'esperimento, non lascia del tutto persuasi poichè non riesce a spiegare tutti i fenomeni che si osservano nella complicata funzione della urinazione.

Altri autori per analogia con le altre glandule dell'organismo, si sono dati a studiare l'azione sul rene di quelle sostanze che in generale agiscono sui nervi glandulari (secrezione della saliva e del sudore), ma i resultati fin qui ottenuti non vanno affatto d'accordo fra loro. La stessa sostanza, atropina, adoperata da un osservatore (*Gray*) dà forte aumento della diuresi; adoperata da un altro (*Gryns*) dà diminuzione o anche arresto. Così la pilocarpina dà secondo *Sabbatini* e *Pitini* una diminuzione della urinazione. Appare quindi manifesta da una parte o dall'altra l'imperfezione della indagine, o per lo meno un falso modo di interpetrare i fenomeni osservati.

Ultimamente il *Vinci* male adattandosi a ritenere la funzione renale come un semplice fenomeno di filtrazione, tenta in un suo lavoro sul meccanismo di azione dei diuretici, di chiarire questo importante capitolo della farmacologia, studiando in qual maniera e fino a qual punto la funzione urinaria dipenda dal sistema nervoso, e cercando di stabilire come alcuni diuretici (glucosio, lattosio) abbiano influenza sulla secrezione renale per un'azione loro spiegata sul sistema nervoso centrale.

Dato il nessuno accordo fra i fisiologi sulla influenza esercitata dal taglio della midolla cervicale nelle diverse sue sezioni, sulla secrezione renale, e specialmente sulla esistenza e sulla ubicazione di un centro di innervazione renale, l'autore vuol riscontrare i resultati dei diversi sperimentatori, e si ripromette di poter stabilire, con la prova farmacologica, l'influenza del sistema nervoso sulla secrezione renale e l'ubicazione di un eventuale centro di innervazione del rene che regoli e diriga l'attività di quest'organo, com'è il caso per gli altri organi e per le altre glandule.

Egli, sezionando il midollo cervicale a diverse altezze, ha veduto costantemente cessare la secrezione urinaria e nello stesso tempo scendere la pressione sanguigna da 100-120 a 10-20 mm. di mercurio. Iniettando poi soluzioni di glucosio ha visto risalire

la pressione sanguigna a 90-100 mm., rinforzare il battito cardiaco, aumentare il numero delle pulsazioni e contemporaneamente ripristinarsi la secrezione urinaria, che aumenta in modo straordinario fino a giungere a 3, 5, 15 e fino 20 volte più del normale. Quando però faceva il taglio del midollo fra la 3ª e la 4ª cervicale, pure rialzandosi la pressione sanguigna e le condizioni del cuore, pure iniettando forti quantità di glucosio o lattosio, non è mai riuscito a ripristinare la secrezione nemmeno in minima quantità: solo in due esperienze ha ottenuto circa $^1/_2$ cc. di urina, quantità trascurabilissima rispetto all'enorme diuresi provocata dagli zuccheri per azione del midollo nelle altre sue porzioni. Poichè gli altri effetti degli zuccheri sull'organismo in generale, come l'aumento della pressione sanguigna, il rinforzo delle contrazioni cardiache, la dilatazione vasale, ecc. che si sarebbero potuti ritenere come unici fattori del ripristino della diuresi, hanno luogo dopo il taglio fra la 3ª e la 4ª vertebra allo stesso modo che dopo il taglio delle altre sezioni del midollo cervicale, ritiene l'autore, non doversi cercare in alcuna modificazione cardio-vascolare, nè in fatti fisici, meccanici, la ragione dell'arresto della diuresi, per la lesione fra la 3ª e la 4ª cervicale e conclude che appunto *solo questa porzione del midollo è necessaria per la funzione renale, ritenendo che proprio là esista un vero centro d'innervazione del rene.*

Notevole è poi il modo di spiegare il meccanismo, mediante il quale gli zuccheri farebbero sentire sì fortemente la loro influenza sul rene aumentandone la secrezione: l'autore non si sente di potere ammettere una azione centrale diretta sull'ipotetico centro di innervazione del rene: è invece più proclive ad ammettere un'azione periferica degli zuccheri eccitante le terminazioni nervose dei canalicoli renali, di qui l'impressione sarebbe portata, per vie nervose ancora ignote, al centro di innervazione fra le 3ª e la 4ª cervicale, da dove partirebbe lo stimolo a maggior funzione per le cellule secretrici del rene. (Nervi secretori). È certo che questo lavoro, così a prima vista, è abbastanza impressionante sia per i resultati ottenuti nelle varie esperienze, sia per le conclusioni dedottene: ma osservandolo profondamente nei suoi più minuti particolari, non mi ha del tutto convinto, poichè mi pare lasci luogo

ad obbiezioni di vario ordine, che io mi riprometto di dimostrare nel seguito del mio lavoro esaminando anche i risultati delle mie esperienze, che non collimano perfettamente con quelli ottenuti dal *Vinci*.

Esperienze proprie. — Mia prima cura è stata quella di ripetere gli esperimenti dello *Spallitta*, il quale avrebbe veduto assoluto arresto della urinazione soltanto per la sezione della midolla spinale fra le 3ª e la 4ª vertebra cervicale, mentre, come ho già ricordato, tutti gli altri sperimentatori (*Eckhard*, *Ustimovitsch*, *Heidenhain*, *Barney*, *Sacks*, *Vinci*) hanno costantemente ottenuto anuria in seguito al taglio di qualunque porzione della midolla cervicale.

Per le mie esperienze mi sono servito costantemente di cani di grossa e di media grandezza, usando la seguente tecnica operativa: fissato l'animale all'apposito apparecchio di contenzione e sottoposto a leggera cloro-narcosi, o a morfinizzazione (mediante soluzione 1:100), mettevo allo scoperto la colonna vertebrale in quel punto, nel quale volevo fare la sezione del midollo: trapanavo le lamine vertebrali, e quindi con una forbice osteotoma mi aprivo un varco sufficiente a lasciar passare nello speco un bisturi a doppio taglio, col quale dovevo eseguire la sezione. Quindi cambiavo posizione all'animale ponendolo supino, procedevo alla laparotomia, mettevo allo scoperto gli ureteri, nei quali introducevo due sottili cannule di vetro onde poter direttamente osservare il comportarsi della urinazione: annotavo la pressione sanguigna con un manometro a mercurio che io ponevo in comunicazione con la carotide.

Infine dell'esperienza procedevo alla necroscopia per vedere se la sezione del midollo era completa e nel punto prefissomi, e se qualche causa anormale non fosse intervenuta ad ostacolare il deflusso dell'urina dalle cannule introdotte negli ureteri.

Esperienza I. — Cane adulto del peso di kg. 7. Iniezione sottocutanea di idroclorato di morfina cg. 5.

Leggera narcosi cloroformica. Carotide in comunicazione col manometro a mercurio. Cannule negli ureteri. Sezione del midollo fra la 3ª e la 4ª vertebra cervicale.

Tempo	Urinazione	Pressione sanguigna in mm. di Hg.	*Osservazioni*
Ore 15	Normale (riportando a 24 ore la quantità di urina emessa in 15 minuti).	130-150	
» 15,10	—	—	Si seziona il midollo fra 3ª e 4ª cervicale.
» 15,11	—	180-210	
» 15,15	Diminuisce.	90-110	
» 15,18	Rare gocce.	40-50	Polso piccolissimo, respiro raro, faticoso. Si inizia la respirazione artificiale.
» 15,20	Cessa affatto.	10-20	
» 15,50	Niente.	10-15-20	
» 16	—	10-15-20	Animale in pessime condizioni.

Dopo circa un' ora e mezza dalla sezione del midollo, l' animale muore. Alla necroscopia si riscontra la sezione del midollo completa fra la 3ª e la 4ª vertebra. Le cannule degli ureteri a posto: nessuno ostacolo meccanico al deflusso dell' urina.

Esperienza II. Cagna del peso di kg. 5. Iniezione sottocutanea di cloridrato di morfina cg. 5. Leggera cloro-narcosi. Carotide in comunicazione col manometro a mercurio. Cannule negli ureteri. Sezione del midollo fra la 4ª e la 5ª cervicale.

Tempo	Urinazione	Pressione sanguigna in mm. di Hg.	*Osservazioni*
Ore 9,30	Normale.	140-160	
» 9,35	—	—	Si seziona il midollo fra la 4ª e la 5ª vertebra cervicale.
» 9,35	—	210-230	
» 9,37	Diminuisce.	120-140	
» 9,38	Rare goccie.	60-80	
» 9,40	Cessa	20-30	Polso piccolo frequente.
» 10,30	Niente.	20-25-30	L' animale si mantiene in discrete condizioni. Respiro buono.

Alle ore 12 si sacrifica l'animale: la sezione del midollo spinale è completa, tra la 4ª e la 5ª vertebra cervicale: le cannule sono a posto.

Esperienza III. Cane del peso di kg. 10. Iniezione sottocutanea di cloridrato di morfina cg. 10. Carotide in comunicazione col manometro a mercurio. Cannule negli ureteri. Sezione del midollo fra la 5ª e la 6ª vertebra cervicale.

Tempo	Urinazione	Pressione sanguigna in mm. di Hg.	*Osservazioni*
Ore 9.30	Normale.	130-160	
» 9,35	—	—	Si seziona il midollo fra la 5ª e la 6ª cervicale.
» 9,36	—	200-220	
» 9,37	Diminuisce.	120-150	
» 9,38	—	60-70	
» 9,40	Cessa.	25-30	
» 9,50	—	20-30	L'animale è in discrete condizioni. Polso piccolo, frequente.
» 10	—	20-30	

Si sacrifica l'animale: alla necroscopia si riscontra la sezione del midollo completa e nel punto prestabilito. Le cannule sono a posto.

Dati questi resultati, pienamente concordi con quelli ottenuti da *Eckhard*, *Ustimowitsch*, *Heidenhain*, *Barney Sachs*, *Vinci*, ho creduto inutile procedere ad ulteriori esperimenti in proposito.

La urinazione dunque cessa, qualunque sia la porzione del midollo cervicale sezionata, mentre contemporaneamente scende la pressione sanguigna: il rialzamento brusco della pressione che si osserva mentre si fa il taglio, seguìto però subito da un celere abbassamento, è naturalmente dovuto ad un primo periodo di eccitamento.

Ora, come si possono mettere d'accordo questi miei resultati con quello che riferisce lo *Spallitta*, il quale ha osservato l'arresto

della secrezione solo dopo la sezione della midolla fra la 3ª e la 4ª vertebra cervicale?

A me pare che la causa di questo disaccordo si possa chiaramente ritrovare esaminando con attenzione gli stessi risultati riferitici dalla *Spallita*, e più specialmente le condizioni nelle quali si effettuarono gli esperimenti, dai quali tali risultati furono dedotti.

Noi sappiamo difatti che se dopo la sezione della midolla cervicale, l'animale si mantiene in buone condizioni generali, la pressione sanguigna che era scesa repentinamente al momento della sezione, torna man mano a rialzarsi, ed in un tempo relativamente breve risale presso a poco al normale: ma se, al contrario, le condizioni dell'animale sono cattive per una ragione qualsiasi, la pressione sanguigna non potrà più riaversi e ci si affretterà all'esito letale, senza che si abbia il benchè minimo accenno al rialzo. Ora, quand'è che lo *Spallitta* ha veduto continuare la secrezione renale?

Precisamente in quegli animali nei quali, sezionando la midolla a varie altezze fra la 4ª cervicale e la 4ª dorsale, le condizioni generali si sono mantenute relativamente buone, tanto buone che alcuni animali sono rimasti in vita per un tempo variabile dalle 10 alle 24 ore, ed alcuni dopo un giorno sono stati uccisi mediante ferita al cuore, onde farne le ricerche volute. Invece facendo la sezione fra la 3ª e la 4ª cervicale, gli animali hanno potuto vivere solo circa 2 ore; e, per riuscire a mantenerli in vita per tanto tempo, lo *Spallitta* ha dovuto sempre ricorrere alla respirazione artificiale.

Non è quindi ragionevole ammettere che, in questi ultimi, non siasi potuto ottenere il ripristino della secrezione, perchè le condizioni dell'animale non hanno permesso un rialzo sufficiente della pressione sanguigna generale?

Non è giusto pensare che, se lo *Spallitta*, come gli altri, avesse esaminato direttamente il comportarsi della urinazione, mediante la fistola degli ureteri, avrebbe egli pure osservato un arresto in qualunque punto avesse sezionato la midolla cervicale?

Interpretati in questo senso, tali risultati sperimentali concorrerebbero ad ammettere uno stretto rapporto fra pressione sanguigna e secrezione urinaria.

Ad escludere invece questo rapporto, lo stesso *Spallitta* riporta, oltre il resto, il risultato di una sua esperienza, nella quale eccitando elettricamente il midollo cervicale in ogni sua porzione, compresa quella fra la 3ª e la 4ª vertebra, si ha un arresto della secrezione urinaria; e, dice, dal momento che con l'eccitazione del midollo si ha un aumento della pressione sanguigna, se la secrezione fosse in rapporto della pressione si dovrebbe avere un aumento della urinazione, e non mai una diminuzione.

Non è però questo un argomento sufficiente al suo scopo, eccitando il midollo si ha una vaso-costrizione e quindi aumento della pressione generale: ma se questo aumento si può rilevare nelle grosse arterie, non potrà certo trovarsi nei minimi vasi, per la ragione che in essi, data la forte riduzione di calibro, non si troverà quasi più sangue.

E che così sia in realtà, è stato dimostrato sperimentalmente da *Grützner* che, eccitando l'estremità inferiore nel midollo spinale, vide arrestarsi la secrezione urinaria e divenire pallido il tessuto renale; da *C. Bernard* e *Vulpian*, i quali ottennero lo stesso effetto galvanizzando i nervi renali; da *Ludwig* e *Thiry* che, sopra animali curarizzati nei quali si erano tagliati gli pneumogastrici ed i simpatici, osservarono che l'eccitamento elettrico di un taglio del midollo spinale a livello dell'atlante, produce un restringimento di tutte le branche dell'aorta, restringimento molto sensibile specialmente nelle arterie renali.

Escludendo che l'eccitazione della midolla determini un arresto della urinazione per variazioni indotte nella circolazione del sangue, lo *Spallitta* viène a mettersi in contradizione colle sue stesse conclusioni rispetto al centro da lui ammesso fra la 3ª e la 4ª vertebra cervicale: poichè, sia tagliando, sia portando eccitamenti in quel punto egli ottiene anuria; ora, qual'è mai quel centro il cui eccitamento o la paralisi del quale (taglio) dia per resultato unico un arresto della funzione?

In una seconda serie di esperimenti, volli vedere con la prova farmacologica, se fosse sostenibile la ipotesi emessa dal *Vinci*, il quale come ho già ricordato in altra parte del mio lavoro, seguendo evidentemente l'idea dello *Spallitta* propende ad ammettere la pre-

senza di un centro nella midolla spinale, fra la terza e la quarta vertebra cervicale, sul quale centro, per azione riflessa, agirebbero i diuretici (glucosio, lattosio).

Per le mie ricerche ho adoperato il glucosio e la caffeina, seguendo la stessa tecnica descritta ed iniettando la sostanza, sciolta in acqua nella vena giugulare.

Dico subito che i miei resultati sono stati del tutto differenti da quelli ottenuti dal *Vinci:* poichè mentre egli, solo dopo la sezione del midollo fra la terza e la quarta vertebra, non riusciva ad ottenere con gli zuccheri il ripristino della secrezione urinaria, questo io l'ho ottenuto costantemente in qualunque punto del midollo cervicale facessi la sezione.

Non mi saprei davvero spiegare il perchè di questi resultati così differenti: certo non è a dire che io non sia riuscito mai a sezionare il midollo nel punto preciso tra la 3ª e la 4ª vertebra cervicale, poichè su questa porzione del midollo ho fatto numerose esperienze e la necroscopia fatta accuratamente a scopo di verifica ha sempre dato risultato positivo.

Ciò premesso, riporto senz'altro i risultati delle mie esperienze.

Esperienza IV. — Cane del peso di kg. 15. Iniezione sottocutanea di cloridrato di morfina cg. 15. Leggera cloro-narcosi. Cannule negli ureteri. Respirazione artificiale. Carotide in comunicazione col manometro a mercurio. Giugulare con la buretta di Moser. Sezione del midollo fra la terza e la *quarta vertebra cervicale*. Iniezione di glucosio gr. 50 : 100 di acqua.

Tempo	Urinazione	Pressione sanguigna in mm. di Hg.	*Osservazioni*
Ore 14,30	—	110–130	
» 14,40	cc. 5	110–130	
» 14,45	—	—	Sezione del midollo fra la terza e la quarta vertebra.
—	—	200–220	
» 14,46	—	140–160	
» 14,47	—	25–35	Cessa la secrezione.
» 14,55	—	20–30	Incomincia la iniezione di glucosio.
» 15	—	30–45	
» 15,10	—	50–60	
» 15,15	—	60–80	Ricomincia la secrezione urinaria.
» 15,30	—	70–85	
» 15,50	—	70–90	
» 16	—	80–90	Secrezione abbondante. Polso piccolo, frequente (200).
» 16,10	—	70–80	
» 16,20	—	50–60	La secrezione tende a diminuire.
» 16,30	cc. 35	40–50	Poche goccie di urina.
» 16,50	—	20–30	Si sospende l' esperienza.

Necroscopia. — Taglio completo del punto voluto, cannule a posto.

Esperienza V. Cagna del peso di kg. 5. Iniezione ipodermica di cloridrato di morfina cg. 5. Preparazione solita. Respirazione artificiale. Iniezione di glucosio g. 50 : 100 di acqua. Sezione del midollo fra la 3ª e la 4ª.

Tempo	Urinazione	Pressione sanguigna in mm. di Hg.	*Osservazioni*
Ore 10	—	120–130	
» 10,15	cc. 3	—	
» 10,20	—	210–220	Si seziona il midollo fra la 3ª e la 4ª cervicale.
» 10,22	—	20–30	Cessa completamente la urinazione.
» 10,25	—	20–30	Si incomincia l' iniezione di glucosio.
» 10,38	—	60–70	Ricomincia la secrezione.
» 10,45	—	70–80	Secrezione abbondante.
» 10,55	cc. 10	50–60	La secrezione tende a diminuire.
» 11,10	—	40–50	L' animale è in cattive condizioni: polso piccolo, frequente (240).
» 11,15	—	30–40	
» 11,30	—	—	L' animale muore.

Necroscopia. — Sezione del midollo completa fra la 3ª e 4ª cervicale. Cannule a posto.

Esperienza VI. — Cagna del peso di kg. 12. Iniezione ipordermica di cloridrato di morfina cg. 12. Preparazione artificiale. Iniezione di glucosio cg. 50 : 100 di acqua. Sezione del midollo fra la 3ª e la 4ª cervicale.

Tempo	Urinazione	Pressione sanguigna in mm. di Hg.	*Osservazioni*
Ore 14,15	—	120-140	
» 14,30	cc. 6		
» 14,35	—	—	Sezione del midollo fra la 3ª e la 4ª cervicale.
	—	210-230	
» 14,36	—	70-80	
» 14,37	—	20-30	Cessa completamente la secrezione urinaria.
» 14,38	—	—	Si iniettano 50 cc. della soluzione di glucosio.
» 14,50	—	50-60	La secrezione ricomincia poco a poco.
» 14,55	—	70-80	La secrezione si fa abbondante.
» 15,10	—	30-40	La secrezione è molto diminuita.
—	—	30-40	Si iniettano altri 25 cc. della soluzione di glucosio.
» 15,15	—	50-60	
» 15,20	—	70-80	La secrezione aumenta di nuovo.
» 15,25	—	60-70	
» 15,30	—	30-40	Nuova diminuzione. Si iniettano 25 cc. della soluzione di glucosio.
» 15,35	—	60-70	Nuovo aumento.
» 15,40	—	50-60	
» 15,45	—	30-40	Animale in cattive condizioni: l'urina tende a diminuire.
» 15,50	—	20-30	
» 16	cc. 33		Si sospende l'esperienza.

Necroscopia. — Taglio del midollo completo. Le cannule sono a posto.

Esperienza VII. — Cane del peso di kg. 7. Iniezione di cloridrato di morfina cg. 7. Preparazione solita: respirazione artificiale. Iniezione di glucosio gr. 50 : 100 di acqua. Sezione del midollo fra la 3ª e la 4ª vertebra cervicale.

La urinazione cessa dopo il taglio del midollo e ricompare dopo 11 minuti la iniezione di glucosio. In 50 minuti si sono raccolti cc. 15 di urina.

Necroscopia. — Sezione del midollo completa. Le cannule sono a posto.

Esperienza VIII. — Cane del peso di kg. 15. Iniezione sottocutanea di cloridrato di morfina cg. 15. Iniezione di glucosio gr. 50 : 100 di acqua. Sezione del midollo fra la 4ª e la 5ª vertebra cervicale.

Tempo	Urinazione	Pressione sanguigna in mm. di Hg.	*Osservazioni*
Ore 14	—	120-140	
» 14,15	cc. 7		
» 14,16	—	—	Si seziona il midollo tra la 4ª e la 5ª vertebra.
—	—	200-220	
» 14,17	—	120-140	
» 14,20	—	30-40	
» 14,21	—	20-30	Cessa la secrezione della urina. Si iniettano cc. 50 della soluzione di glucosio.
» 14,23	—	35-50	
» 14,25	—	40-60	La secrezione tende a ricominciare.
» 14,30	—	60-80	
» 14,40	—	80-90	
» 14,50	—	90-100	La urinazione si fa abbondante. Urina molto scolorata.
» 15	cc. 48	90-100	
» 15,15	—	80-90	Si inietta il resto della soluzione di glucosio.
» 15,25	—	90-100-110	
» 15,35	—	90-100-110	Secrezione sempre abbondante.
» 15,45	—	70-80	La secrezione comincia a diminuire.
» 16	cc. 37	40-50	Poche goccie di urina.
» 16,15	—	—	Si sospende l' esperienza.

Necroscopia. — Cannule degli ureteri a posto. Sezione del midollo completa.

Esperienza IX. — Cane del peso di kg. 6. Iniezione sottocutanea di cloridrato di morfina cg. 6. Preparazione solita. Iniezione di glucosio gr. 50 : 100 di acqua. Sezione del midollo fra la 4ª e la 5ª vertebra cervicale.

La urinazione si riattiva 4 minuti dopo la iniezione di glucosio. In 60 minuti si raccolgono Cc. 35 di urina molto scolorata.

Necroscopia. — La sezione del midollo non è riuscita completa: è rimasta integra una piccola parte del fascio piramidale anteriore. Le cannule sono a posto.

Esperienza X. — Cane del peso di kg. 7. Iniezione sottocutanea di cloridrato di morfina cg. 7. Preparazione solita. Iniezione di glucosio gr. 50 : 100 di acqua. Sezione del midollo fra la 5ª e la 6ª vertebra cervicale.

Tempo	Urinazione	Pressione sanguigna in mm. di Hg.	*Osservazioni*
Ore 9	—	100–120	Si seziona il midollo fra la 5ª e la 6ª cervicale.
» 9,15	cc. 3	—	
» 9,16	—	190–210	
» 9,17	—	120–140	
» 9,18	—	50–60	
» 9,20	—	23–30	La urinazione è cessata del tutto. Iniezione di soluzione di glucosio, cc. 50.
» 9,24	—	30–40	
» 9,25	—	50–60–70	Ripiglia la secrezione.
» 9,30	—	90–100	
» 9,45	—	80–90	
» 10	cc. 22	70–80	Si inietta il resto della soluzione di glucosio.
» 10,15	—	80–90	
» 10,30	—	90–100	
» 10,45	—	70–80	
» 11	—	50–60	La secrezione è assai diminuita.
» 11,25	cc. 19	30–40	Si sospende l' esperienza.

Necroscopia. — Cannule a posto. Sezione del midollo completa fra la 5ª e la 6ª cervicale.

Esperienza XI. — Piccolo cane del peso di kg. 4. Iniezione di cloridrato di morfina cg. 4. Preparazione solita. Iniezione di glucosio cg. 25 : 50 di acqua. Sezione del midollo fra la 5ª e la 6ª cervicale.

L' urinazione si riattiva 3 minuti dopo la iniezione di glucosio. In 45 minuti si raccolgono cc. 14 di urina.

Necroscopia. — Sezione del midollo completa, cannule a posto.

Altre esperienze ho fatto seguendo lo stesso metodo fin qui adoperato, servendomi però come diuretico, della caffeina invece del glucosio. Gli effetti sono stati identici, sicchè credo superfluo riportare i particolari dei resultati ottenuti.

Come si vede dalle esperienze che ho riportato, i resultati sono gli stessi, sia dopo la sezione fra la 3ª e la 4ª vertebra cervicale, sia dopo la sezione fra la 4ª e la 5ª, o fra la 5ª e la 6ª; cioè, cessazione della urinazione poco dopo il taglio del midollo; riattivazione in seguito alla iniezione del glucosio.

Sole differenze apprezzabili che io ho notato sono queste:

Dopo la sezione fra le 3ª e la 4ª vertebra, iniettando glucosio, la pressione sanguigna risale bensì, ma dopo un tempo che varia da 12 a 20 minuti; mentre se la sezione cade più in basso (4ª, 5ª o 5ª, 6ª) la pressione risale in un tempo molto minore (5 minuti circa).

Inoltre nel primo caso non sono mai riuscito ad ottenere una pressione superiore ai 70-80 mm. di Hg, mentre nel secondo ho raggiunto facilmente i 90-100-110.

La ragione di ciò, va probabilmente ricercata nelle condizioni generali dell' animale, in seguito alla sezione più o meno vicina a centri importanti della midolla allungata, e va d' accordo con quello che io ho osservato nelle mie prime esperienze, nelle quali vedevo che, senza l' iniezione di glucosio, l' animale in cui la sezione cadeva fra la 3ª e la 4ª viveva poco e stentatamente, e solo mediante la respirazione artificiale, a differenza di quelli in cui la sezione cadeva più in basso, che continuavano a vivere per parecchie ore ed in buone condizioni, senza il bisogno della respirazione artificiale.

Ma molto più importante a notare è il ripristino della secre-

zione urinaria, in seguito ad iniezione di glucosio, in qualunque punto cada la sezione; ed il rapporto strettissimo, costante, che esiste fra pressione sanguigna e escrezione urinaria. Questo rapporto risulta chiaramente in tutte le esperienze, ed in special modo nella VI nella quale ho fatto ripetute iniezioni di glucosio a distanza di tempo una dall' altra, per mettere il fatto osservato in maggiore evidenza.

Dopo la sezione del midollo, caduta la pressione sanguigna a 20 mm. di mercurio, cessa la urinazione: inietto 50 cc. di soluzione di glucosio al 50:100; la pressione sale a 50-70-80, la secrezione si riattiva; poi la pressione va man mano abbassandosi e la secrezione parallelamente diminuisce: nuova iniezione di glucosio, nuovo aumento di pressione e di escrezione, e così di seguito per varie volte.

Il *Vinci* negando questo rapporto, insiste sul fatto che, in seguito ad iniezione di glucosio, egli ottiene una quantità di urina 10-15 e 20 volte maggiore della normale, mentre la pressione sanguigna non ritorna nemmeno al normale: ma non mi pare questo un argomento sufficiente ad escludere il rapporto suddetto, poichè è naturale che quando si riesca a riportare la pressione sanguigna al normale o quasi, quanto maggiore è la quantità di acqua che si trova nel sangue, tanto maggiore sarà la urina secreta, e, iniettando fortissime dosi di soluzione sarà facile giungere ad ottenere una quantità di urina non solo 20 ma anche 30, 40 e più volte superiore alla normale.

Anch' io ho osservato una maggiore quantità di urina sezionando il midollo fra la 4ª e la 5ª di quella che sezionandolo fra la 3ª e la 4ª; ma ho pure osservato che in questo secondo caso la pressione sale meno (70-80 mm. di mercurio). Esiste quindi un rapporto strettissimo fra quantità di liquido iniettato, pressione sanguigna ed escrezione urinaria: in una parola, a pressione costante, l' urina è tanto maggiore quanto più è l' acqua che trovasi nel sangue: e d' altra parte, restando costante la quantità del liquido iniettato, l' urina è tanto maggiore quanto più è salita la pressione sanguigna.

Dati i resultati delle mie esperienze, mi sembra di essere autorizzato a negare l' esistenza di un centro per la secrezione

urinaria. Del resto, non so con quale fondamento dovremmo ammetterlo: poichè tagliando la midolla spinale al disotto del preteso centro si dovrebbe osservare, analogamente a quello che si verifica per altri centri della midolla stessa, un arresto della funzione urinaria, ciò che invece non avviene. In questo stato di fatto bisognerebbe dunque ammettere che le vie nervose di comunicazione fra il centro ed il rene, dopo un percorso completamente extramidollare, si unissero al centro passando per le radici spinali corrispondenti alla porzione di midolla che sta fra la 3ª e la 4ª vertebra cervicale. Ora questo non è stato dimostrato, ed anzi per analogia saremmo costretti ad escluderlo.

Pur tuttavia, confesso francamente, mi lasciava molto dubbioso il fatto che il *Vinci* avesse ottenuto anuria assoluta dopo la sezione fra la 3ª e la 4ª cervicale.

Per questo ho istituito una serie di esperienze, tenendo una linea di condotta differente da quella finora seguita: sezionando cioè la midolla spinale, dopo aver isolato completamente un rene dal sistema nervoso centrale, tagliandone tutti i nervi che in esso si immettono.

In questa e nelle successive esperienze, non ho creduto necessario prendere la pressione sanguigna, sia perchè ho avuto luogo di vedere che essa si comporta sempre nello stesso modo, sia per rendere più spiccia e più facile la esperienza e la osservazione.

Esperienza XII. — Cagna del peso di kg. 9. Iniezione sottocutanea di cloridrato di morfina cg. 9. Si isola il rene destro da tutti i rami nervosi. Respirazione artificiale. Cannule negli ureteri. Iniezione di glucosio gr. 50 : 100 di acqua. Sezione del midollo fra la 3ª e la 4ª cervicale.

Tempo	Urinazione		Osservazioni
	Rene destro isolato	Rene sinistro normale	
Ore 10			
» 10,20	Abbondante.	Scarsa.	Si seziona il midollo.
» 10,23	Cessata.	Cessata.	
» 10,25	—	—	Si iniettano cc. 50 di soluzione di glucosio.
» 10,30	Qualche goccia.	Niente.	
» 10,35	Aumentata.	Scarsa.	
» 10,45	Abbondante.	Abbondante.	Si inietta il resto della soluzione di glucosio.
» 10,50	Fluisce abbondante. Urina scolorata.	Fluisce abbondante. Urina scolorata.	
» 11,10	Tende a diminuire.	Tende a diminuire.	
» 11,30	—	—	Si sospende la esperienza.

Necroscopia. — Sezione del midollo completa. Cannule degli ureteri a posto.

Esperienza XIII. — Cane del peso di kg. 5. Iniezione sottocutanea di cloridrato di morfina cg. 5. Preparazione come nella precedente esperienza. Si isola il rene destro. Respirazione artificiale Iniezione di glucosio gr. 50 : 100 di acqua. Sezione del midollo fra la 3ª e la 4ª vertebra cervicale.

L' urinazione, più abbondante da parte del rene destro (isolato), cessa da ambedue i reni dopo il taglio del midollo per ricominciare in seguito alla iniezione di glucosio.

Necroscopia. — Tutto risulta regolare.

Esperienza XIV. — Cane del peso di kg. 12. Iniezione sottocutanea di cloridrato di morfina cg. 12. Preparazione come nella esperienza precedente. Si isola il rene sinistro. Iniezione di glucosio gr. 50 : 100 di acqua. Sezione del midollo fra la 4ª e la 5ª cervicale.

Tempo	Urinazione		Osservazioni
	Rene sinistro (isolato)	Rene destro normale	
Ore 14			
» 14,5	Abbondante.	Scarsa.	Si seziona il midollo fra la 4ª e la 5ª.
» 14,8	Cessata.	Cessata.	
» 14,10	—	—	Si inietta la metà della soluzione di glucosio.
» 14,12	Accenna a ricominciare.		
» 14,15	Aumentata.	Accenna a ricominciare.	
» 14,30	Abbondante.	Abbondante.	Si inietta il resto della soluzione.
» 14,45	L'urina fuoriesce a getto continuo.	L'urina fuoriesce a getto continuo.	
» 15	Abbondante.	Un po' meno.	
» 15,20	Accenna a diminuire.	Accenna a diminuire.	
» 15,30	—	—	Si sospende l' esperienza.

Necroscopia. — Sezione del midollo completa e nel punto voluto : le cannule degli ureteri sono a posto.

Esperienza XV. — Cane del peso di kg. 6. Iniezione sottocutanea di cloridrato di morfina cg. 6. Preparazione solita. Isolamento del rene di sinistra. Iniezione di glucosio gr. 50 : 100 di acqua. Sezione del midollo fra la 5ª e la 6ª cervicale.

Tempo	Urinazione		*Osservazioni*
	Rene sinistro isolato	Rene destro normale	
Ore 15			
» 15,15	Abbondante.	Scarsa.	Si seziona il midollo fra la 5ª e la 6ª cervicale.
» 15,20	Cessata.	Cessata.	Si inietta la metà della soluzione di glucocosio.
» 15,23	Accenna a ricominciare.		
» 15,25	Aumentata.	Accenna a ricominciare.	
» 15,35	Abbondante.	Abbondante.	
» 15,50	--	—	Si inietta il resto della soluzione di glucosio.
» 15,55	L' urina fuoriesce a getto continuo.	L' urina è sempre abbondante.	
» 16,10	Accenna a diminuire.	Accenna a diminuire.	
» 16,20	—	—	Si sospende l' esperienza.

Necroscopia. — Sezione del midollo completa. Le cannule sono a posto.

Questi resultati sono tali che non possono più lasciare alcun dubbio sulla attendibilità delle mie precedenti esperienze.

Infatti stando a ciò che ammette il *Vinci*, che cioè la pressione sanguigna è di secondaria importanza per la escrezione, e, solo può avervi influenza, quando prima sia giunto al rene lo stimolo nervoso, non si dovrebbe più avere urina, una volta tagliati tutti i nervi che vanno ad un rene, poichè in queste condizioni non è più possibile giungano al rene stimoli di sorta: invece la urinazione continua ed anzi si fa più intensa che dalla parte del rene sano: non sappiamo nemmeno quale parte abbia la pressione sanguigna a spiegare il fenomeno. Ma la urinazione cessa da ambedue

i reni quando io seziono la midolla spinale (per esempio fra la 3ª e la 4ª vertebra cervicale), quando cioè ho determinato un abbassamento repentino della pressione sanguigna generale: in questo caso la cessazione della urinazione non potrà certo attribuirsi alla mancata funzionalità per parte del centro nervoso, perchè il rene era già, prima del taglio, isolato dal sistema nervoso centrale e non potevo quindi più sentire influenza alcuna delle lesioni in esso apportate.

Il fatto poi che con la iniezione di glucosio io riesco, pure in queste condizioni, a ripristinare la secrezione anche dalla parte del rene isolato, è un argomento di più ad ammettere una perfetta dipendenza della diuresi dalla pressione sanguigna.

Infatti data la ipotesi del *Vinci*, quando io faccia la sezione, per esempio, fra la 4ª e la 5ª, dopo aver isolato completamente il rene dal sistema nervoso, non essendo più in campo le vie che, andando dal centro al rene, gli porterebbero l'eccitamento alla funzione, non si dovrebbe avere, per iniezione di glucosio, il ripristino della escrezione, poichè ci troveremmo, per rapporto alla funzione escretiva, nelle stesse condizioni quando si fa la sezione fra la 3ª e la 4ª cervicale. Invece la escrezione si riattiva, anzi si riattiva più presto e più intensamente che dalla parte del rene sano, e ciò probabilmente perchè, data la dilatazione vasale per neuroparalisi, basterà una pressione sanguigna minore per determinare il fenomeno della secrezione.

Conclusione. — Per le ragioni che io sono andato man mano esponendo nel riportare i risultati delle mie esperienze, e che credo inutile ancora ripetere, mi pare abbastanza chiaramente dimostrato come non sia sostenibile la presenza di un centro nervoso fra la terza e la quarta vertebra cervicale che presieda alla funzione escretiva del rene, e su cui agiscano le sostanze diuretiche.

Risulta invece evidentissimo un rapporto stretto costante far pressione sanguigna ed escrezione.

Con questo io non voglio dire che il fenomeno della escrezione urinaria allo stato fisiologico, sia solo ed esclusivamente dipendente dalla pressione sanguigna, non voglio cioè escludere una funzione secernente dell'epitelio renale. Troppi e troppo evidenti sono i fatti

che ci spingono ad ammettere un tale contributo alla funzione del rene.

Solo mi pare di potere asserire che in massima, *i diuretici agiscono come tali, sopratutto agendo sul cuore e sulla pressione sanguigna.*

E questo lo si può arguire anche dalla composizione dell'urina che ne risulta, che in generale è molto acquosa, mentre, se l'aumento in quantità fosse dovuto ad una maggiore funzione dell'epitelio renale per azione diretta del farmaco o indiretta per via nervosa, anche le sostanze solide dovrebbero essere relativamente aumentate.

Bibliografia.

C. Ludwig, Meccanismus der Harnsecretion. (Marburg, 1843; Wagner's Handwörterbuch., Bd. II, 1844).

Kuss, V. Beaunis, Phisiologie humaine. Paris, T. II, 1881.

Heidenhain, Physiologie der Absonderungsvorgänge. (Handbuch der Physiologie von Hermann, Bd. V, Leipzig, 1880).

Posch et Maly, Zeitsch. f. physiolog, Chemie, Bd. I, 1877.

Bowmann, Pbysiolog. Transact. I, 1842.

Heidenhain, Mikrosck, Beitrage zur Anatomie u. Physiologie der Nieren. (Arch. f. microscop. Anatomie, Bd. X, 1874); Versuche über der Vorgang der Harnsecretion. (Arch. f. d. gesammte Physiologie, Bd. X, 1874).

Pantynski, Ueber die Abscheidungen des indigschwefelsauren Natrons durch die Nieren unter normalen und pathologischen Bedingungen. (Virchow's. Arch., Bd. L, 29).

Henschen, Om. indigosvafvelsyradh Natron afsonderungi Nyurarne. Experimentell Undersökung öfwer Urinsekretion Mekanism under fysiologiska och pathologiska Forhaallanden. (Akademisch. Afhandling for mediciniska Graden. Stockolm, 1879).

Nussbaum, Fortgesetzte Untersuchungen über die Secretion der Niere. (Arch. f. d. gesamm. Physiologie. Bd. XVII, 1878); Ueber der Bau und die Thatigkeit der Drüsen. (Arch. f. mikroskopische Anatamie. Bd. 27, 1886).

Cohnheim et Roy, Untersuchungen über die Circulation in der Nieren. (Virchow's Archiv, Bd. 92, 1883).

René, Études expérimentales sur l'oncographie rénale. Contribution à

la théorie de la sécretion urinarie. (Arch. de Physiologie normale et pathologique, N. 2, 1894).

FOSTER, Trattato di Fisiologia. Trad. Lessona.

ALBERTONI, Azione del glucosio sulla pressione sanguigna e sulla secrezione urinaria. (Giornale della R. Accademia di Medicina di Torino, Aprile 1884).

USTIMOWITSCH, Ber. der Sachs. Ges. der Wiss. Math. Phy. Classe 1870, pag. 340.

GRUTZNER, Arch. f. die gesammte Physiologie XI.

BARNEY SACHS, Ueber den Einfluss des Ruckenmarks auf die Harnsecretion. (Pflüger's Arch. XIV).

KRIMER, Oehl. Manuale di Fisiologia.

BIDDER, Beitr. zur Lehre von der Function der Nieren.

CL. BERNARD, Leçons sur les propriétés physiologiques et les altérations pathologiques des liquides de l'organisme. II, Paris, 1859.

ECKHARD, Unt. üb. Hydurie. (Beitr. zur An. und Phys. 1869 et 1870; Eckhard's Beitr., t. VI, 1871).

MUNCK, Virchow's Archiv. 1887.

ALBERTONI, Sul contegno e sull' azione degli zuccheri nell' organismo. (Annali di Chimica e Farmacologia, Febbraio 1889).

SCHROEDER, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Vol. XXII, pag. 39, e Vol. XXIV, pag. 85, anni 1887-88.

CERVELLO e LO MONACO, Studi sui diuretici. (Archivio per le Scienze Mediche, Vol. XIV, N. 7, 1890).

COPPOLA, Sul meccanismo d' azione della caffeina come medicamento cardiaco. (Annali di Chimica e Farmacologia, Fascicolo di luglio, 1887).

BALDI D., Condizioni istologiche dell' epitelio renale dopo diuresi per caffeina. (Riforma Medica, IV, 1882).

ACH, Ueber die diuretische Wirkung einiger Purinderivate. (Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. XLIV, 1900).

STARLING, Journal of Phisiology, 1899.

MASSALONGO e SILVESTRI, Della diuretica. (Riforma Medica, I, 1893).

MASIUS, Azione terapeutica della diuretica. (Riforma Medica, Vol. VI, 1891).

SEIBERT, Azione terapeutica della diuretina. (Riforma Medica, Vol. IV, 1891).

OBOLENSKY, Il balsamo del Copaive come diuretico. (Riforma Medica, Vol. III, 1891).

SILVA, Sul meccanismo dell' azione diuretica del calomelano. (Archivio Clinico, 1888).

BRUGNATELLI, Il calomelano come diuretico. (Annali universali di medicina, 1887).

GRANDIS, Azione dell' idrato di cloralio sui reni. (Giornale della R. Accademia di Medicina di Torino, Giugno-Luglio 1889).

ALBANESE, La circolazione sanguigna del rene sotto l' influenza di alcuni farmaci. (Annali di Chimica e Farmacologia, Febbraio 1891).

SOBIERANSKI, Ueber die Nierenfunction und die Wirkungsweise der Diuretica. (Berl. Klin. Wochenschr., N. 41, 1896); Weitere Beitrage zur Nieren function und die Wirkungweise der diuretica. (Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., Bd. XXXV, 1895).

GRAY, Riferito da Walh.

GRYNS, Arch. für Physiologie, Suppl. 1993.

SABBATANI, Influenza della pilocarpina sulla diuresi. (Arch. di Farmacologia e Chimica, 1893).

LAZZARO e PITINI, Influenza della pilocarpina sulla diuresi. (Arch. di Farmacologia e Terapeutica, 1899).

VINCI, Sul meccanismo d' azione dei diuretici. Messina, Tip. Edit. Trimarchi, 1902.

GRUTZNER, Beitr. zur Physiologie der Harnsecretion. (Arch. des Pflüger, t. XI, 1875).

LUDWIG et THIRY, Vedi Beaunis, trattato di fisiologia.

VULPIAN, Leçons sur l'appareil vaso-moteur, t. I, 1875.

SPALLITTA, Influenza del sistema nervoso sulla funzione renale. (La Sicilia Medica. Fasc. 2°, 1889).

MASIUS, Recherches sur l'action du pneumogastrique et du grand sympatique sur la secrétion urinaire. (Bulletin de l'Acad. Royale de Belgique, t. XVI, N. 7, 1888).

ARTHAND et BUTTE, Du nerf pneumogastrique. Physiologie normale et pathologique. Paris, 1892.

BOERI, Sulla probabile influenza trofica del vago sui reni. (Rivista Clinica e Terapeutica, N. 4, 1896); Intorno all' influenza del vago sui reni. (Rivista Medica, V, IV, 1896).

ROSSI, Ulteriori ricerche sperimentali intorno all' influenza del vago sui reni. (L' Arte Medica, 10 Dicembre 1899).

VANNI, L' azione del vago sui reni. (Rivista di Clinica e Terapeutica, N. 11, 1899).

WALRAWENS, Archivio italiano di biologia, t. XXV, 1896.

MOUTARD, MARTIN et RICHET, Comp. rend. de l'Acad. des Sciences, Volume XC, 1880.

ALBERTONI, Azione del glucosio sulla pressione sanguigna e sulla secrezione urinaria. (Giornale della Regia Accademia di Medicina di Torino. Aprile 1881).

BOTKIN KOSCKLAKOFF, V. Husemann. Trattato di Materia Medica, Trad. Raffaele. Napoli, 1883.

HUSEMANN et KOENIG, V. Husemann. Trattato di materia medica.

BRACKENRIDGE, On the action and use of citrate of caffein as a diuretic. (Revue de Sciences Médicales, t. XXX, pag. 513).

JENDRASSIK, Das Kalomel als Diureticum. (Deutsches Archiv für Klin. Medic., Leipzig, 1886).

CORRADI A., Alcuni ricordi intorno ai mercuriali riguardati come antidropici. (Annali Universali di Medicina, 1887).

SPILLER LOCKE, Bulletjn gén. de Thérapeutique. Février, 3me Livraison, p. 137.

NOËL PATON, On the relationship of the formation of urea and Uric. acid to the secretion of bile. (Journal of Anat. and Phisiol. Vol. 20).

[Dall'Istituto d'Igiene della R. Università di Torino
diretto dal Prof. L. Pagliani].

IL POLMONE ELIMINA AMMONIACA?

Dott. G. BRUINI.

Molti ricercatori hanno trovato ammoniaca nel sangue. L'NH_3 del sangue avrebbe origine dai tessuti, specialmente dai muscoli e dagli organi ghiandolari e dai processi chimici e batterici dello stomaco e dell'intestino. Da ciò proviene che il risultato delle ricerche eseguito sul sangue della vena porta dà valori d'NH_3 3-4 volte superiori a quelli delle altre vene.

La quantità di NH_3 emessa dall'uomo in un giorno oscilla, con alimentazione mista, da gr. 0,6-1. È più bassa in seguito ad alimentazione vegetale, e più alta con dieta carnea e varia a seconda di alcune condizioni speciali nell'uomo normale; subendo poi forti differenze in condizioni patologiche. Queste quantità di NH_3 vengono rintracciate nelle urine. Ed il polmone, che è irrorato così abbondantemente di sangue e che lascia passare qualche gaz attraverso le sue pareti è permeabile per l'ammoniaca?

La questione non è nuova e molte esperienze sono state fatte in proposito.

Marchand (1), *Thompson* (2), *Reuling* (3), *Viale* e *Latini* (4), *Schottin* (5), *Wiederhold* (6), *Gorup-Besanez* (7), *Richardson* (8), *Regnault* e *Reiset* (9), *Grouven* (10), *Lossen* (11), *Mettenheimer* (12), *Güterbock* (13) ed altri eseguirono ricerche con metodi varî e trovarono esistere nell'aria uscente dalla bocca dell'uomo o di animali dell'ammoniaca, la dichiararono spesso senz'altro proveniente

dal sangue attraverso dei polmoni e molti diedero in cifre la sua quantità.

Von Pettenkofer e *Voit* (14) esperimentarono su di un uomo e su di un grosso cane e non trovarono più NH_3 di quella che era entrata nelle vie respiratorie coll'aria immessa.

Più recentemente molti autori tentarono, in seguito alle note esperienze di *Brown-Sequard* e *D'Arsonval* (15), di dimostrare a quale prodotto dell'aria espirata si dovessero i disturbi che si hanno negli ambienti confinati e qualcuno incidentalmente venne tratto a considerare il problema dell'ammoniaca nell'aria espirata.

Così *Lehman* e *Jessen* (16) e *Wurtz* (17) confermano nell'aria emessa dall'individuo e nell'acqua di condensazione di questa, delle traccie talora marcate (10 milligr. per litro di acqua di condensazione) di ammoniaca.

Beu (18) analizzando chimicamente l'aria di espirazione ha lo stesso risultato.

Formaneck (19) ripetè le classiche esperienze di *Brown-Sequard* e *D'Arsonval*, impiegando una serie di cassette chiuse, contenenti cani o cavie, sottopose ad opportune investigazioni chimiche l'aria passata in queste cassette e conchiuse che la tanto ricercata sostanza tossica basica degli ambienti confinati è l'ammoniaca, che però non esala dal polmone, ma deriva da decomposizione delle secrezioni ed escrezioni degli animali. Impedendo questa con molta pulizia e l'uso di antisettici, non si ha più produzione di ammoniaca.

Nel 1902 *Sanarelli* e *Biffi* (20) hanno pubblicato un lavoro in cui ammettono come sicura la espirazione di NH_3. Si domandano donde può avere origine, e appoggiandosi alle esperienze di *Winterberg* (21) che ha dimostrato nel sangue venoso normale ammoniaca preformata, dicono che essa non può provenire che dal sangue circolante. Al sangue essa potrebbe arrivare attraverso le pareti intestinali come prodotto gassoso dei processi fermentativi delle sostanze azotate che hanno luogo nel tubo digestivo e, succederebbe dell'ammoniaca come dell'acido carbonico (ed altri gaz) che quando sorpassa il 10 % degli altri gaz contenuti nell'intestino, comincia la sua diffusione nel sangue (*Bunge* (22)), donde viene esalato per i polmoni.

Sanarelli e *Biffi* in una serie di esperienze trovano dall' aria uscente dalla bocca traccie di ammoniaca, di acido butirrico, di acetone, di idrogeno solforato ed aumento di acido carbonico, dopo avere iniettato nel retto ciascuna di queste sostanze.

Rabateau ammette che dopo l' ingestione, a scopo terapeutico, di sali ammoniacali si abbia eliminazione di ammoniaca. *Böhm* e *Lange* (23) la negano. *Husemann* (24) nei conigli non ha ritrovato NH_3 dopo l' assorbimento di cloridrato d' ammonio; col carbonato ammonico due volte su cinque ha visto abbrunirsi una carta di curcuma posta innanzi le narici degli animali d' esperimento.

Schiffer (25) vide in cani che quando il contenuto d' NH_3 del sangue era accresciuto, non si aveva espirazione di NH_3.

Biedl e *Winterberg* (27) conchiusero egualmente, dopo d'avere iniettato piccole quantità d' NH_3, nelle vene di un cane.

Lehmann (28) e *Gast* (29) facendo respirare ad un uomo ed a cani aria contenente vapori di NH_3, trovarono che parte di questa non veniva espirata di nuovo ed attribuirono alle vie aree la proprietà che hanno in grande proporzione la pelle ed i peli di fissare delle quantità relativamente grandi di NH_3.

Molti di questi autori non considerarono che, se usciva dalla bocca ammoniaca, non si poteva dire che questa provenisse dal polmone. Per arrivare a questa conclusione perciò occorrevano esperienze più precise.

Occorreva specialmente evitare l' influenza dell'ammoniaca che certamente si sviluppa nella cavità orale da decomposizione di resti di vivande proveniente specialmente da denti cariati, e operando bisognava togliere la possibilità che la corrente espiratoria nel suo passaggio attraverso la retrobocca, la cavità orale e le coane trascinasse dalle vie digestive e dalle cavità nasali traccie di ammoniaca. A togliere questa causa d' errore certo non potevano bastare lavacri, anche se molto prolungati ed accurati; giacchè anche se si potesse riuscire a lavare perfettamente le cavità orali e nasali, non sarebbe possibile impedire eventuali esalazioni dallo stomaco.

A risolvere il problema nostro non si può attribuire un valore reale che alle ricerche compiute sull'aria uscente dalla trachea.

Thiry (30) fece esperienze su animali tracheotomizzati ed anche *Voit* (31) operò nello stesso modo sul coniglio e sul gatto. Tro-

varono piccole traccie di ammoniaca, ma questo risultato ebbero irregolarmente.

Billings, *Weir Mitchell* e *Bergey* (38), trovano ammoniaca nell' acqua di condensazione dell' aria espirata da uomini nelle seguenti quantità:

Ammoniaca libera: uomo sano gr. 0,019; uomo tracheotomizzato 0,000,46; uomo tubercoloso 0,003. Ammoniaca albuminoide: uomo sano 0,081; uomo tracheotomizzato 0,00036; uomo tubercoloso 0,0034.

Magnus (33) ha fatto due esperienze su conigli, a cui, dopo aver praticata la tracheotomia, fece forti iniezioni di una soluzione di ammoniaca in uno nelle giugulari, nell' altro nell' arteria polmonare. Non ebbe intorbidamento del liquido di *Nessler* in cui gorgogliava l' aria espirata dagli animali e conclude per la impermeabilità della parete alveolare dei polmoni per l' NH_3.

Ultimamente, nel 1904 *Gardenghi* (34) ha sempre trovato ammoniaca nell' aria espirata da uomini e da cani, e l' ha trovata pure in due esperienze su cani tracheotomizzati, cui adattava un apparecchio a valvola che permetteva a volontà la respirazione dalla bocca o dalla trachea. Dà in cifre la quantità di ammoniaca trovata all' uscita dalla bocca e dalla trachea: quest' ultima quantità è circa la metà della prima e ne deduce che una parte dell'ammoniaca e delle sostanze organiche emesse coll'aria aspirata non proviene dal sangue, ma dalla cavità orale; ma in ogni modo il polmone ne elimina una parte.

Le esperienze fatte sull'aria espirata dalla trachea non sono dunque molte e non tutte possono andare esenti da appunti.

Le esperienze di *Thiry* sono contradette da *Bachl* (35), che conclude dicendo che l'osservazione sicura di NH_3 si sottrae al controllo.

Le ricerche di *Thiry* e *Voit* furono eseguite nello stesso modo, e *Voit*, dopo le esperienze, trovò che il vapor d' acqua condensato uscente dai tubi posti in trachea era molto fortemente alcalino così che non era da escludere la possibilità di decomposizioni e di sviluppo di traccie di ammoniaca. Ciò non è improbabile, specialmente se le esperienze sono state ripetute dopo qualche ora da che aveva praticata la tracheotomia. Inoltre trovò il reperto dell' NH_3 molto irregolarmente.

Riguardo alle esperienze di *Billings*, *Weir Mitchell* e *Bergey* nella relazione sulla « Higienische Rundschau » non si ha nessun particolare sulla durata degli esperimenti e sul metodo usato e *Formaneck*, riferendone i risultati, diffida dell'attendibilità delle conclusioni di questi sperimentatori americani, di cui neppur lui è riuscito a vedere i lavori originali.

Magnus ha esperimentato su due conigli soli. L'esperienza per il primo coniglio durò 7 minuti, per il secondo 3 minuti e, benchè la quantità di NH_3 iniettata fosse assai grande, se la sua eliminazione avviene molto lentamente, i suoi risultati non sarebbero sicuri.

Inoltre, la piccola mole degli animali usati (gr. 1000 e gr. 1810) faceva sì che la quantità d'aria espirata fosse assai piccola in confronto delle centinaia e migliaia di litri d'aria esaminati da qualche autore, e se l'NH_3 passa nell'aria in quantità piccolissime (è sempre stata rintracciata in quantità minime) difficilmente poteva essere avvertita dall'autore.

Gardenghi non ha fatto dalla trachea che due esperienze e non descrive minutamente il metodo impiegato e la tecnica, trattandosi di traccie minime di NH_3, ha un'importanza capitale.

Ho creduto non privo d'interesse stabilire perciò una serie di esperienze per vedere se allo stato normale si elimina ammoniaca dal polmone e se questa eliminazione può aversi iniettando NH_3 nell'intestino o nelle vene.

Mi sono servito di cani ai quali praticavo la tracheotomia. Introducevo una cannula di vetro piegata ad angolo retto nella trachea e ve la fissavo strettamente, in corrispondenza di un lieve restringimento della cannula. Tenevo a disposizione una serie di cannule di dimensioni varie per averne, appena praticata l'operazione, una del calibro esatto della trachea; cercavo anzi che quella che usavo entrasse un po' forzatamente, perchè per quanto era possibile goccie di sangue o qualche po' d'aria non entrassero tra la cannula e la trachea. Per mezzo di un tubo di gomma, univo la cannula colla branca più breve di un tubo di vetro a tre vie. Le due branche lunghe erano ripiegate agli estremi e finivano in due valvole di Müller.

L'aria che l'animale inspirava doveva così passare prima per il liquido di una delle boccie in cui era immersa per circa 4 mm.

una branca del tubo a tre vie e l'aria espirata doveva attraversare il liquido della seconda boccia. A questa poi veniva aggiunta per mezzo di un tubo ad U una terza boccia con soluzione solforica.

In tutte tre le boccie veniva messa una soluzione centinormale di H_2SO_4. La prima tratteneva così l'NH_3 che esisteva nell'aria dell'ambiente.

La quantità d'NH_3 nell'aria, dalle molte esperienze fatte risulta in media di mgr. 0,0304 per mc. Nell'aria degli ambienti chiusi ed in quella dei laboratori risulta assai spesso in proporzioni maggiori. Alcune delle mie esperienze furono eseguite in locali con finestre aperte, le altre all'aria libera.

La seconda boccia tratteneva l'NH_3 esalata dall'animale e la terza impediva che ne refluisse o se ne diffondesse dall'aria ambiente nella seconda boccia.

Prima di ciascun esperimento venivano lavati tutti i tubi e le boccie con un soluzione di permanganato potassico, poi accuratamente e parecchie volte con acqua distillata.

Il calibro interno dei tubi era di 12 mm., non era perciò molto rilevante lo sforzo che doveva eseguire l'animale in ciascun atto inspiratorio ed espiratorio. Questo sforzo veniva misurato dall'alzarsi del livello del liquido nei tubi in confronto del livello delle boccie, ed anche quando l'animale diventava un po' dispnoico non sorpassava nel tubo immerso nella prima boccia (dislivello che mi rappresentava la somma dello sforzo espiratorio per attraversare i liquidi delle boccie 2 e 3) i 15 mm.

I cani potevano così respirare per più di due ore senza inconvenienti, solo le espirazioni diventavano profonde e prolungate verso la fine degli esperimenti, che non ho fatto mai durare molto di più perchè non potesse venire in campo un principio di decomposizione di quella goccia o due di sangue che poteva essere penetrata in trachea durante l'operazione. Ho potuto evitare l'inconveniente del refluire di acqua di condensazione dai tubi in trachea, facendo penetrare per 2 cm. circa la cannula tracheale dentro al tubo di vetro a 3 vie, dove era fissata da un sughero anulare; restava così uno spazio anulare, sopra al sughero, tra i due tubi, che tratteneva le goccie reflue.

Esperienza preparatoria. (È stata eseguita per vedere se il sistema di tubi sopra descritto funzionava bene). — Cane di Kg. 10. Si prepara il tutto come ho detto sopra, fuorchè nelle boccie si mette una soluzione di colla d' amido con qualche goccia di soluzione di iodio che è perciò di colore bleu. Inietto nel retto dell' animale 50 cmc. di una soluzione satura di H_2S. Alla prima espirazione il liquido della boccia di espirazione diventa incoloro. Il seguito della respirazione procede bene, benchè questa sia un po' tumultuaria per l' azione fortemente irritante dell' H_2S.

Esperienza I. — Cane bastardo di Kg. 11. Viene fatto respirare per 40 minuti. L' aria espirata attraversa una boccia contenente H_2SO_4 decinormale in quantità nota. Si saggia poi con soluzione decinormale di Na HO indice la fenolftaleina, e si trova che si corrispondono ancora perfettamente.

Esperienza II. — Cane di Kg. 12. Respira per 1 ora e 15 minuti. L' aria espirata attraversa una boccia contenente una soluzione centinormale di H_2SO_4. Si fa cadere questa in una soluzione centinormale di Na HO fino a scoloramento. Le soluzioni si corrispondono ancora.

Usando questo metodo resta però il dubbio che l'ultima goccia di soluzione acida decinormale che si lascia cadere nella soluzione alcalina sia esuberante per saturarne l' alcalinità e, usando soluzioni centinormali, nel versare le ultime goccie difficilmente si può apprezzare con esattezza il momento dello scoloramento perfetto, perciò nelle altre esperienze si usa un procedimento diverso. Nella boccia di espirazione si pongono 20 cc. di una soluzione centinormale di H_2SO_4, quantità che basta perchè il tubo di espirazione peschi in essa per 2 mm. Finita l' espirazione, si addiziona alla soluzione di acido solforico una soluzione di ossido di magnesia, fino a rendere il tutto leggermente alcalino, poi si distilla. Il distillato si saggia poi con reattivo di *Nessler*, preparato di recente e che reagisce bene nella proporzione di 1 : 20,000.

Esperienza III. Cane bastardo di Kg. 16. Respira per 2 ore e 10 minuti. Si saggia poi il distillato e non si ha nessun ingiallimento col *Nessler* neppure dopo parecchie ore.

Esperienza IV. — Coniglio di gr. 1500. Si iniettano nel retto 50 cc. di una soluzione acquosa di ammoniaca al 3 per cento. Respira per 30 minuti. Il distillato della boccia d' espirazione non dà alcuna reazione col *Nessler*.

Esperienza V. — Cane bastardo di Kg. 12. Respira per 1 ora e 50 minuti. Il distillato della boccia di espirazione non dà alcun ingiallimento col *Nessler*.

Esperienza VI. — Cane di Kg. 13. Si iniettano 150 cc. di soluzione acquosa d' NH^3 al 3 per cento nel retto. Respira per 30 minuti. Si toglie la boccia d' espirazione, il cui contenuto saggiato non mostra di contenere ammoniaca. Si sostituisce con altra boccia e si iniettano 3 cc. della soluzione 3 per cento di NH_3 in una piccola vena della reazione inguinale. Respira così ancora per 30 minuti. Si saggia il liquido ed anche questo risulta privo di NH_3.

Esperienza VII. — Cane di Kg. 7. Si iniettano nelle vene femorali 7 cc. di una soluzione di NH_3 al 5 per cento. Respira per 2 ore. Prima dell'aggiunta di ossido di magnesia si concentrano i 20 cc. di soluzione d' acido solforico fino a 5 cc., poscia si aggiunge l'ossido di magnesia e si distilla. Il reagente di *Nessler* saggiando le prime goccie del distillato dà, dopo qualche tempo, una leggierissima tinta giallastra. Si prova a concentrare, poi a distillare con aggiunta pure di ossido di magnesia la soluzione di H_2SO_4 usata e si ha pure col *Nessler* una leggerissima colorazione gialla. Una delle bottiglie od ambedue contenenti le soluzioni per essere state aperte parecchie volte avevano assunto qualche po' di NH_3.

Nelle esperienze seguenti distillai i liquidi che dovevo usare, subito prima dell'esperienza e dopo di questa concentrai sempre il liquido della boccia di espirazione fino a volume minimo (5-6 c.c.), prima di distillare, saggiando poi col *Nessler* le prime goccie distillate.

Esperienza VIII. — Cane barbone di Kg. 15. Respira per 2 ore. Le prime goccie della distillazione non danno alcuna reazione col *Nessler* e, naturalmente, neppure le susseguenti.

Esperienza IX. — Cane di Kg. 6. Iniezione rettale di 100 gr. di una soluzione di NH_3 al 10 per cento, di cui buona parte il cane emette quasi subito. Respira per 3 ore. Nessuna reazione col *Nessler* nelle prime goccie del distillato.

Esperienza X. — Cane di Kg. 20. Iniezione 15 cc. di soluzione 10 per cento di NH_3 nelle vene femorali. Respira per 2 ore e 45 minuti. Concentrato il liquido e distillato non dà alcuna traccia di reazione col *Nessler*.

Esperienza XI. — Cane di Kg. 11. Iniezione di 7 cc. di una soluzione 10 per cento di NH_3. Respira per 2 ore. Non si ha poi alcuna reazione con *Nessler* nelle prime goccie del distillato.

In undici esperienze fatte non si è trovato ammoniaca che una volta, nella quale si è potuto facilmente riscontrare che il risultato era dovuto ad imperfezione dell' esperienza. Questo dimostra la cura scrupolosa che bisognava avere in ogni esperienza, perchè sarebbe bastato un tubo non perfettamente ripulito, una soluzione non assolutamente priva di NH_3 ecc. per avere risultati errati.

Restano dunque dieci esperienze compiute sull' aria uscente dalla trachea di animali, senza che si trovassero mai neppure traccie minime di NH_3, che, se fosse esistita, avrebbe dovuto rivelarsi facilmente, almeno nelle ultime esperienze dopo le quali si concentravano i liqidi delle boccie di espirazione, nelle prime goccie dei distillati.

Le esperienze così condotte avrebbero avvertito l' NH_3 anche se l' animale ne avesse espirato nel tempo dell' esperienza 5 centimilligrammi, e sarebbe assurdo pensare che, malgrado le iniezioni rettali ed endovenose, si possa avere eliminazione di quantità ancora più piccole.

Mi pare perciò si debba concludere che non solo l' individuo normale non elimina ammoniaca per i polmoni; ma anche se il contenuto dell' intestino è ricchissimo di NH_3 e se in circolo ne esistono quantità notevoli l' impermeabilità della parete alveolare dei polmoni per questo gas, allo stato normale di funzione degli organi, è assoluta.

Letteratura.

1. Marchand, Journal f. prakt. Chem., vol. III, 1844.
2. Thompson, Journal of Science, 1847.
3. Reuling, Ueber den Ammoniak-gehalt der expirirten Luft. Giessen, 1854.
4. Viale e Latini, L'Union médical, 1854.
5. Scottin, Archiv für physiol. Heilkunde, vol. XII.
6. Wiederhold, Deutsche Klinik, 1858.
7. Gorup-Besanez, Lehrbuch der phisiolog. Chemie, 1862.
8. Richardson, The cause of coagulation of the blood, London, 1858.
9. Regnault e Reiset, Annales de Chemie und Pharm., 1849.
10. Grouven, Fütterungsversuche, 1864.
11. Lossen, Ueber die Auscheidung von Ammoniak durch die Lungen. (Zeitschrift für Biologie, 1865).

12. METTENHEIMER, Archiv für Wissenschaftl. Heilkunde, vol. I.
13. GÜTERBOCK, Deutsche Klinik, 1883.
14. PETTENKOFER e VOIT, Ebend., 1862; PETTENKOFER, Bemerkungen zu den chemischen Untersuchungen, ecc. (Z. f. Biologie, 1865).
15. BROWN SÉQUARD e D'ARSONVAL, Compt. rend., Soc. Biol., 1887-1888 e Archiv. de phisiol. norm. et path., 1894.
16. LEHMANN e JESSEN, Arch. f. Hygiene, 1890; LEHMANN, Ueber toxische Eigenschaften der Expirationluft. (Sitzungsber. d. phis. med. Gesell. zu Würtzburg, 1889).
17. WURTZ, Sur la presence de bases volatiles dans le sang et dans l'air expiré. (Compt. rend., 1888).
18. BEU, Zeitschr. f. Hygiene, XIV.
19. FORMANEK, Ueber die Giftigkeit des Ausathmengsluft. (Arch. f. Hygiene, 1900).
20. SANARELLI e BIFFI, L'esalazione polmonare delle sostanze tossiche volatili, ecc. (Annali d' Ig. sperimentale, 1902).
21. WINTERBERG, Ueber den Ammoniak gehalt des Blutes, ecc. (Zeitschr. für Klin. Medicin, 1898).
22. BUNGE, Lehrbuch der phys. und pathol. Chemie. Leipzig, 1887.
23. BÖHM e LANGE, Arch. f. exp. Path. und Pharm., 1874.
24. HUSEMANN, Beitrage zur Wirkung des Trimethylamins u. der Ammoniak salze. (Arch. f. exper. Path. u. Pharm., vol. VI).
25. SCHIFFER, Berl. Klin. Wochenschr., No. 42, 1872.
26. SALASKIN, Z. f. phisiolog. Chem., XXV, 1898.
27. BIEDL A. WINTERBERG, Pflüger's Archiv, 1901.
28. LEHMANN, Archiv f. Hygiene, 1893.
29. GAST, Dissertation. Vürzburg, 1899.
30. THIRY, Zeitschrift für rat. Medizin, 1863.
31. VOIT, Zeitschrift f. Biologie, 1865.
32. BILLING, WEIR, MITCHELL e BERGEY, Hygienische Rundschau, 1897.
33. MAGNUS, Undurchgängigkeit der Lunge für Ammoniak. (Experim. Arch., vol. 48, 1902).
34. GARDENGHI, Ricerche intorno all'aria espirata e confinata. (Giornale della R. Soc. It. d' Igiene, 1904).
35. BACHL, Ueber die Ausscheidung von Ammoniak durch die Lungen. (Zeitschrift f. Biologie, 1869).

[Dalla Clinica Dermosifilopatica di Firenze
diretta dal prof. C. Pellizzari].

DIMOSTRAZIONE DELLA SPIROCHETA PALLIDA NELLA PLACENTA

per il dott. FRANCESCO RADAELI, aiuto.

(Con una tavola).

Dopo la constatazione della spirocheta pallida nella cute e negli organi interni dei bambini affetti da sifilide ereditaria e congenita, alcuni osservatori hanno rivolto la loro attenzione alla placenta. I reperti positivi registrati nella letteratura però sono ancora in numero scarsissimo, mentre lo studio del microrganismo di *Schaudinn* e *Hoffmann* nella placenta ha grandissima importanza non solo come un nuovo argomento in favore della specificità del microrganismo stesso, ma altresì per la soluzione delle dibattute questioni intorno al modo di trasmissione della sifilide al prodotto del concepimento.

Avendo avuto l' opportunità di studiare dal punto di vista della spirocheta [1] alcuni pezzi di placenta, credo perciò utile di esporre brevemente i fatti che ho osservato.

La placenta appartiene ad una donna (B. C. di anni 39 di Firenze) affetta da sifilide dal giugno 1904. La donna ha partorito in ottavo mese il 3 febbraio 1906. Negli organi interni del bambino che ha vissuto soltanto tre ore, io ho potuto dimostrare (come ho riferito in altro lavoro [2]) la presenza della *spirocheta pallida.*

[1] Devo questi pezzi di placenta alla gentilezza del dott. *Guicciardi*, aiuto della Clinica ostetrica-ginecologica, al quale rinnovo qui i miei ringraziamenti.

[2] *Ricerche sulla Spirocheta pallida nella Sifilide acquisita ed ereditaria.* (Giornale italiano delle malattie veneree e della pelle, fasc. II, 1906). Vedi

La placenta era molto sviluppata, pesava 700 grammi; era pallida con inserzione marginale del funicolo. Da quanto risulta dal memoriale clinico, non sono state notate altre alterazioni macroscopiche.

Sui pezzetti di placenta fissati in formolo al 10 °/₀ io ho eseguito il metodo di *Levaditi* seguendo le norme che ho esposto nel lavoro precedentemente citato.

Il risultato è stato positivo: io ho constatato in una numerosa serie di sezioni la presenza delle spirochete [1].

Queste si trovavano per lo più isolate, raramente riunite in piccoli gruppi, nel connettivo di sostegno del villo e nella parete dei vasi sanguigni. Ne ho vedute tanto in piccoli vasi dei villi come in grosse diramazioni vasali verso la superficie fetale della placenta.

Anche nelle pareti vasali gli spirilli erano di solito in numero piuttosto scarso: non ho mai osservato dei densi accumuli di spirochete come ho trovato nei vasi degli organi interni di alcuni feti sifilitici. Tutti gli strati della parete vasale mi parvero ospitare colla stessa frequenza la spirocheta.

Delle spirochete osservate alcune avevano forma, dimensione e colorazione assolutamente tipiche. Altre invece erano più sottili, meno regolari nelle loro tortuosità, meno intensamente colorite di modo che erano visibili soltanto con una osservazione molto attenta e con un forte ingrandimento.

Accanto a queste forme se ne osservavano poi altre meno facilmente interpretabili.

Si tratta di filamenti finissimi con tortuosità poco pronunciate o visibili soltanto per una porzione della loro lunghezza mentre nella porzione rimanente sono diritti o ricurvi ma senza spire. Alcuni di questi filamenti appaiono finamente granulosi.

Voglio anche accennare che ho veduto qualche volta dei filamenti finissimi rettilinei o leggermente tortuosi i quali, ad un certo punto della loro lunghezza, si dividevano in 2 sottilissime branche.

---

anche: Atti della Accademia Medico-fisica fiorentina, adunanza del 26 aprile 1906.

[1] Un preparato è stato presentato all'Accademia Medico-fisica nella adunanza del giorno 3 maggio 1906.

Alcune di queste forme nelle quali la tortuosità è più evidente, ricordano le forme descritte da *Krzystalowicz* e *Siedlecki* [1] e recentemente osservate anche da *Bertarelli* [2] nelle inoculazioni nell'occhio del coniglio, forme che vengono interpretate come spirilli in divisione longitudinale.

Si osservano finalmente nei miei preparati dei piccoli accumuli abbastanza regolari di granuli e di bastoncini coloriti in nero, che, per essere i preparati molto netti, difficilmente mi adatto a considerare come precipitati. In alcuni di questi accumuli i brevi bastoncini neri hanno una disposizione assai regolare che ricorda quella dei raggi di una ruota. Accenno a queste diverse formazioni senza pretendere di darne una interpretazione: devo dire però che avendo oramai osservato molti preparati allestiti col metodo di *Levaditi* per la ricerca della spirocheta, ho avuto l'impressione che certe formazioni a bastoncino, a spirali brevissime e irregolari, certi accumuli di bastoncini e di granuli, si trovino soltanto nei preparati dove esiste la spirocheta, di modo che quando vedo queste forme io mi aspetto di trovare nel preparato qualche spirocheta tipica. Gli studi ulteriori sulle fasi di sviluppo della spirocheta ci diranno se questa impressione risponde alla verità.

Riguardo ai rapporti tra la spirocheta e le condizioni anatomo-patologiche della placenta, io devo limitarmi alla esposizione dei fatti che ho osservato nei pochi pezzetti che erano a mia disposizione.

Colorando, dopo il metodo di *Levaditi*, col *Giemsa*, io ho potuto rilevare, oltre a qualche gemma sinciziale, soltanto un leggero aumento di spessore delle pareti dei vasi dei villi: il lume vasale però non era diminuito anzi piuttosto dilatato: non ho trovato in nessun punto delle molte sezioni esaminate focolai di cellule rotonde nè ispessimento del connettivo dei villi. La forma dei villi era normale: normale l'ampiezza degli spazi intervillosi. Non ho osservato differenze tra i vasi che ospitavano spirochete e quelli nei quali non si vedevano spirochete, almeno per il tratto che potevo seguire colla serie delle mie sezioni.

---

(1) KRZYSTALOWICZ e SIEDLECKI, *Revue pratique de maladies cutanées, syphilitiques et vénériennes*, febbraio 1906.

(2) BERTARELLI, *Rivista d'igiene e sanità pubblica*, 1 maggio 1906.

Naturalmente io non posso escludere che in altre parti della placenta si trovassero alterazioni più accentuate: ma per quello che ho potuto osservare devo dire che nei pezzi da me esaminati non esistevano, nonostante la presenza della spirocheta, spiccate nè caratteristiche alterazioni anatomiche.

Firenze, maggio 1906.

Spiegazione della figura.

Sezione di Villo. Metodo di *Levaditi.* (Zeiss ap. imm. om. 2 mm., oc. 6, tubo 16).

Radaeli — *Spirochela pallida nella placenta.*

G. Guidi dis.

Firenze Stab. Tipo-Fotot. Salvi e C.i

[Dalla Sezione di Patologia Generale
dell'I. Istituto di Medicina Sperimentale di Pietroburgo].

LE ALTERAZIONI ISTOLOGICHE DELLA CUTE DA RAFFREDDAMENTO CON SPECIALE RIGUARDO ALLE FINE PARTICOLARITÀ DEL PROCESSO RIGENERATIVO DELL'EPITELIO.

Ricerche sperimentali

del Prof. V. PODVYSOZKJ e del Dott. R. PIRONE.

I.

Sottoponendo la cute di animali da esperienza a ripetuti raffreddamenti di una certa intensità ed esaminandola in seguito a vario intervallo di tempo, si assiste allo svolgersi di un duplice ordine di fatti, i quali, malgrado abbiano luogo in tessuti intimamente connessi, come l'epidermide ed il derma, pure, a causa del diverso modo con cui questi reagiscono allo stimolo termico, assumono una distinta fisonomia ed evolvono indipendentemente fra loro. Nel derma si verifica un vero e proprio processo infiammatorio con tutte le concomitanti modificazioni patologiche del tessuto; nell'epidermide invece si inizia di buon'ora un processo rigenerativo dell'epitelio in massima parte per via amitotica, il quale, appunto pel modo come si verifica, mena rapidamente alla formazione di cellule polinucleate o di vere cellule giganti, che costituiscono un reperto assai caratteristico e contrassegnano, in certo modo, l'acme del processo stesso.

Di questi fenomeni, maggiormente studiati furono i primi: su di essi infatti si fermarono *Kriege, Uschinsky*, *Hodara* nelle loro ricerche sulle alterazioni cutanee da raffreddamento. Meno studiati, o in modo accessorio, furono i secondi e solo in più re-

centi lavori ne è fatto cenno. *Fürst*, poi *Rischpler* parlano della amitosi e del reperto di cellule giganti nell' epidermide in seguito a raffreddamento e solo il primo mostra di riconoscerne l' importanza nella rigenerazione dell' epitelio.

Oggetto particolare delle nostre ricerche furono proprio i fenomeni rigenerativi dell' epitelio cutaneo provocati dal raffreddamento, ed in special modo lo studio sistematico delle cellule giganti epiteliali che in tali condizioni si producono, dalla loro origine alla loro fase finale. E ciò non tanto con lo scopo di controllare o completare le ricerche altrui; ma per l' attinenza dell' argomento con alcune vivissime quistioni di biologia normale e patologica della cellula, intorno alle quali qualsiasi nuovo dato non sarà mai di troppo per la loro più completa conoscenza. Gli stimoli fisici quali agenti capaci di provocare la divisione diretta del nucleo e della cellula; l' importanza della amitosi nella rigenerazione dei tessuti; il significato rigenerativo delle cellule polinucleate e giganti che da essa derivano; la capacità vitale e la ulteriore attitudine riproduttiva delle nuove cellule originatesi dall' amitosi direttamente o per l' intermediario delle cellule polinucleate, ci sembrarono quistioni che potessero con vantaggio essere illustrate dal nostro studio: tanto più quando si rifletta a quell' esclusivismo che, sotto l' influenza delle opinioni di *Flemming*, *Ziegler*, *vom Rath*, ecc. ha a lungo dominato in patologia su questo punto ed in base al quale si era fatta strada l' idea che negli animali superiori l' amitosi fosse da considerarsi come un fatto anormale o patologico, che i prodotti di essa fossero destituiti di ogni facoltà riproduttiva e che ugual significato di aberrazione o degenerazione fosse da attribuire alle cellule polinucleate o giganti provenienti dall' amitosi.

Materiale di ricerca fu principalmente la cute dell' orecchio del coniglio; ma praticammo pure degli esperimenti sulla cute del dorso dello stesso animale e della cavia. I risultati sono pressochè identici: la cute dell' orecchio però, dato il più forte sviluppo dell' epidermide, ci ha permesso pel nostro scopo delle osservazioni più agevoli ed istruttive.

Il raffreddamento era ottenuto mediante polverizzazione di etere sulla superficie esterna dell' orecchio, previamente rasa, ed

era prolungato fino a quando la parte assumeva un colorito bianco ed una consistenza dura, ciò che avveniva in 30-40 secondi in media. Tali polverizzazioni poi erano ripetute tre volte, con l'intervallo di 1 ora ogni volta.

Non ci fermiamo sulle modificazioni macroscopiche delle parti sperimentate: si ridussero sempre ad un leggero edema nelle prime ore e ad una desquamazione furfuracea superficiale nei giorni successivi. Da esse, e sovente, come termine di confronto, dalle omologhe parti sane, 10 ore, 1, 2, 4, 7, 10, 12, 14 giorni dopo il raffreddamento erano escissi dei pezzetti di cute, i quali venivano immediatamente fissati per lo più in soluzioni osmiche (*Flemming* forte), spesso anche in miscele al sublimato (*Zenker*, *Bonin* II). Dalle inclusioni in paraffina potemmo ottenere delle sezioni assai sottili che colorammo d'ordinario con saffranina e picroindacocarminio o con ematossilina ferrica.

II.

Tralasceremo senz'altro, nella descrizione istologica che segue, quanto si riferisce al processo infiammatorio del derma, tanto più che i nostri reperti, sia per quel che riguarda la reazione infiammatoria in genere, sia per quanto concerne le alterazioni vasali o le lesioni degenerative del tessuto, coincidono con quelli minutamente descritti dai ricercatori citati innanzi. Passiamo quindi allo studio dei fenomeni rigenerativi dell'epidermide.

Osservando dei preparati di pezzi presi 10 ore dopo il raffreddamento, due fatti colpiscono l'attenzione e tanto maggiormente se si osservano in confronto dei preparati del lato sano: 1° l'aumento dello spessore degli strati epiteliali, derivante dalla ipertrofia dei singoli elementi; 2° il grande numero di cellule dello strato malpighiano in cui o il nucleo è in via di riprodursi per divisione diretta o si osservano due o tre nuclei. In generale i nuclei nelle parti sperimentate, anche là dove sono unici, presentano un volume doppio o triplo dei normali, il reticolo cromatinico assai sviluppato e che si colora intensamente, nè hanno quella uniformità di aspetto per lo più ovalare od allungato e quella regolarità di disposizione proprie degli elementi dello strato

malpighiano in condizioni normali. Sono invece rotondi o globosi, per lo più reniformi, con delle insenature o ripiegature più o meno accentuate della membrana e sono disposti nel modo più vario nella cellula. Il protoplasma appare in tutte le cellule alquanto rarefatto intorno al nucleo od ai nuclei, più denso alla periferia, dove non mancano mai i caratteristici ponti protoplasmatici intercellulari, anche quando gli elementi abbiano già assunto delle voluminose proporzioni.

Amitosi e cellule bi o trinucleate si osservano ancora in preparati di 24-48 ore; ma accanto ad esse e sempre nello strato malpighiano si notano già frequenti cellule polinucleate, quando non sono delle vere e proprie cellule giganti, contenenti talora diverse diecine di nuclei. Che queste cellule provengano da ulteriore divisione diretta dei nuclei delle cellule bi, tri o polinucleate e non da fusione di diversi elementi epiteliali vicini, lo diciamo subito, è provato, secondo noi, sia dalla speciale disposizione e dal caratteristico aggruppamento dei nuclei in esse, sia dal fatto che anche le più grandi e più ricche di nuclei lasciano sempre scorgere alla periferia i ponti protoplasmatici, con cui entrano in rapporto con le vicine. I nuclei o gli ammassi di nuclei occupano sempre il centro della cellula, sono raggruppati fra loro, non disseminati nel protoplasma, tanto meno disposti alla periferia di esso. Il protoplasma è anche qui più rado intorno ai nuclei, più denso alla periferia. Il corpo della cellula poi esubera sovente dallo strato epiteliale e si spinge nel derma sottostante, facendo sì che l'orlo epiteliale, perdendo quell'aspetto lineare che d'ordinario presenta, appaia come festonato.

Nei preparati di 4-7 giorni l'aspetto delle cellule giganti si va modificando nel senso che i nuclei non appaiono così fattamente stipati nel centro della cellula: qua e là invece sono allontanati fra loro, sovente anzi fra i nuclei, nel protoplasma comune, si delineano dei tratti di separazione. In 7ª giornata le cellule giganti sono già quasi tutte scomparse; e con esse, nei pezzi successivamente prelevati, sono scomparse pure le cellule tri e binucleate.

Quel che si nota nei preparati di 10-12-14 giorni è ancora un certo spessore degli strati epiteliali, l'aspetto festonato del-

l'orlo del reticolo malpighiano verso il derma e, nelle osservazioni di insieme ad ingrandimento medio, la straordinaria ricchezza di nuclei della zona malpighiana: nuclei ancora disordinatamente disposti, ma grossi, a reticolo cromatinico abbondante, a membrana colorantesi intensamente. Con ingrandimenti più adatti, questi nuclei appaiono circondati da un citoplasma dove più, dove meno abbondante, in generale però ancora alquanto scarso, rispetto alle proporzioni dei nuclei stessi.

Non è a credere pertanto che in tutto questo processo rigenerativo dell'epitelio l'amitosi tenga il campo in un modo assoluto. Fenomeni di cariocinesi si osservano e spesso in numero non scarso; ma in un periodo secondario, solo verso il 4° giorno: prima, durante il periodo in cui in modo più intenso e tumultuario si svolge l'amitosi, noi non ne abbiamo osservati. Fenomeni di mitosi inoltre abbiamo visto iniziarsi, ed è questo un fatto del massimo interesse, in quei nuclei circondati ancora da scarso protoplasma, separati dai vicini da una linea assai sottile, in quelle cellule insomma che rappresentano la individualizzazione ancora iniziale di nuovi elementi epiteliali dalle cellule giganti.

Queste le particolarità istologiche del processo rigenerativo. Le cellule giganti adunque, in genere, le cellule polinucleate provengono in ultima analisi dalla amitosi. Ma per quale meccanismo l'amitosi si inizia? In che modo degli agenti fisici, per lo meno in determinate condizioni, possono provocarla?

Nell'intento di chiarire questo punto praticammo una serie di esperimenti anche sull'orecchio del coniglio, in cui il raffreddamento, pur essendo continuato fino a che la parte non diveniva bianca e dura, era prodotto una volta sola invece di tre. Dei pezzi delle parti raffreddate furono esaminati 1, 2, 3, 4, 6, 9, 12 giorni dopo. Modificazioni nell'epitelio si notarono solo nei preparati di 1, 2, 3 giorni e consistettero nella presenza di cellule a due, tre, talora a quattro nuclei in discreto numero, cellule che nei giorni successivi scomparvero, evidentemente per divisione ulteriore del citoplasma. Astrazion fatta quindi dal numero e dallo sviluppo di elementi polinucleati, gli effetti in fondo sono identici con un sol raffreddamento o con tre. Vuol dire che non la intensità e la frequenza, ma lo stimolo per sè stesso deve esser capace di provo-

care l'amitosi, per quanto ripetuto o più intenso possa dar luogo a fenomeni rigenerativi più evidenti. La consistenza dura che i tessuti raffreddati assumono, è indice della congelazione sia dei liquidi interstiziali, sia dei liquidi cellulari (rispettivamente protoplasmatici e nucleari) dei tessuti stessi. Ora, malgrado la congelazione sia transitoria, a causa delle inevitabili modificazioni che induce nel nucleo e nel citoplasma, ed in questo forse più gravi che nel primo, finisce per rompere l'equilibrio fra i componenti della cellula da una parte e fra cellule e liquidi interstiziali dall'altra. Di queste mutate condizioni bio-chimiche fanno fede e la rarefazione perinucleare del citoplasma, che piglia talvolta l'aspetto di un alone trasparente intorno al nucleo, e quelle pieghe ed incisure che si notano di buon'ora sulla membrana nucleare, anche in nuclei soltanto ipertrofici. In questa rottura dell'equilibrio, sopratutto osmotico, fra nucleo e citoplasma è da vedere, secondo noi, la spinta alla divisione del nucleo. Le incisure della membrana nucleare segnano, come anche da altri fu osservato in tessuti normali (*Kárpov*) ed ancora più in tessuti patologici (*Trambusti*, *Nedsiélsky*), la direttiva dell'amitosi e, coll'affondarsi sempre più nel carioplasma, finiscono per dividere il nucleo in due nuclei figli; e così di seguito, fino a quando le condizioni del citoplasma non sieno tornate in tutto alla norma e permettano il ristabilimento dell'equilibrio fisiologico tra esso ed il nucleo (completa individualizzazione delle cellule figlie, comparsa della mitosi in esse). Il nucleolo a questo processo sembra estraneo, a volte sì a volte no si divide, in generale pare si comporti indipendentemente dal nucleo.

III.

Non faremo delle lunghe considerazioni sui reperti precedenti. Essi dimostrano in modo abbastanza chiaro: come un processo rigenerativo completo possa aver luogo per mezzo dell'amitosi; come le cellule polinucleate che in tal caso si formano, lungi dall'essere il prodotto abortivo del processo, ne contrassegnano invece uno stadio, capaci come sono di evolvere ulteriormente; come infine le nuove cellule originatesi per amitosi sieno fisiologicamente per-

fette come quelle che derivano dalla mitosi, dal momento che possono in esse verificarsi dei fenomeni di cariocinesi.

L' importanza biologica della divisione diretta, contro le idee di *Flemming*, *Ziegler, vom Rath*, fu validamente sostenuta da *Balbiani*, *Henneguy*, *Nicolas*, *Galeotti*, *Nussbaum* ed altri molti. Le nostre osservazioni, fatte su animali più elevati nella scala zoologica e concordanti con quelle dei citati autori, confidiamo valgano non pure come contributo generico al valore della amitosi, ma in specie a porre in rilievo il significato fisiologico che essa può avere negli animali superiori, nei quali appunto si era più proclivi a considerarla come un fatto anormale, patologico o degenerativo.

Bibliografia

Pel raffreddamento:

KRIEGE, Ueber hyaline Veränderungen der Haut durch Erfrierungen. (Virchow's Archiv, Bd. 116, 1889).

USCHINSKY, Ueber die Wirkung der Kälte auf verschiedene Gewebe. (Ziegler's Beiträge, Bd. XII, 1893).

HODARA, Beitrag zur Pathologie der Erfrierung. (Monats. f. pract. Dermatologie, Bd. 22, 1896).

FÜRST, Ueber die Veränderungen des Epithels durch leichte Wärme- und Kälteeinwirkungen beim Menschen und Säugethier. (Ziegler's Beiträge, Bd. XXIV, 1898).

RISCHPLER, Ueber die histologische Veränderungen nach der Erfrierung. (Ziegler's Beiträge, Bd. XXVIII, 1900).

Per l'amitosi:

1°. Le annate dell'Année Biologique;

2°. Monografie speciali, fra le quali citeremo: LÖWENTHAL, La cellule et les tissus au point de vue générale, del 1901; KÀRPOV, Ricerche sulla divisione diretta della cellula. (Tesi di Mosca del 1904, in russo).

3°. I recenti trattati di Patologia Generale del LUSTIG e del PODVYSOZKJ (di questo specialmente l' ultima edizione russa del 1905).

[Dalla Clinica Dermosifilopatica di Firenze
diretta dal prof. C. Pellizzari].

NUOVE OSSERVAZIONI SULLA ISTOLOGIA PATOLOGICA E SULLA CURA DEL SARCOMA IDIOPATICO MULTIPLO EMORRAGICO DELLA CUTE *(ANGIOENDOTELIOMA CUTANEO DI KAPOSI)* (1)

per il dott. FRANCESCO RADAELI, aiuto.

(Con una tavola)

In una memoria sul sarcoma idiopatico cutaneo di *Kaposi* pubblicata in questo giornale due anni or sono (2), io ho tentato di ricostruire, sulla base di numerosi esami istologici, la storia del processo anatomo-patologico il quale è stato oggetto di vive discussioni tra i dermatologi.

Sopra due punti io avevo fermata in ispecial modo la mia attenzione nelle mie ricerche: sulla natura della alterazione anatomo-patologica e sul meccanismo di risoluzione delle neoformazioni cutanee.

È noto che sulla natura della malattia di cui discorriamo le più disparate opinioni sono state sostenute dagli autori.

La forma morbosa descritta da *Kaposi* col nome di sarcoma è stata appunto dagli uni considerata come un sarcoma, da altri come un granuloma, da altri ancora è stata collocata in quella specie di limbo che è la categoria dei cosidetti sarcoidi.

L'opinione che io mi sono formato in base alle mie osservazioni e che ho esposto nella memoria sopra indicata, è che il sarcoma

(1) Comunicazione con presentazione dell'ammalato e dei preparati microscopici alla Accademia Medico-fisica fiorentina nell'adunanza del 31 maggio 1906.

(2) Radaeli, *Contributo alla conoscenza del Sarcoma multiplo idiopatico emorragico della cute.* (Sperimentale, anno 58, fasc. VI).

idiopatico di *Kaposi* sia un angioendotelioma di origine dai vasi sanguigni cioè un *emoangioendotelioma.*

Altra questione molto discussa tra i dermatologi così dal punto di vista clinico come da quello anatomo-patologico è la questione della risoluzione delle neoformazioni cutanee. Negata da pochi osservatori, riconosciuta dalla grande maggioranza dei clinici, la risoluzione spontanea o provocata dalla cura arsenicale dei focolai neoplastici appare di difficile interpretazione.

Per mio conto, avendo potuto esaminare molti pezzi nei quali erano rappresentati tutti gli stadî del processo anatomo-patologico dal suo inizio fino alla completa risoluzione, io mi sono convinto che la risoluzione è legata ad un processo di proliferazione connettivale che avviene all'intorno dei focolai neoplastici e che ne provoca secondariamente l'atrofia e la distruzione.

Queste idee che io ho sostenuto nel lavoro precedentemente citato, hanno trovato una conferma in alcuni fatti che ho potuto recentemente constatare studiando l'azione delle applicazioni di *Finsen* sopra le neoformazioni del sarcoma di *Kaposi.*

Partendo dal concetto sopra ricordato intorno al meccanismo di risoluzione delle neoplasie cutanee, io ho voluto esperimentare sopra un malato che da parecchi anni ho sotto osservazione (caso IV della memoria citata), le applicazioni di luce secondo il metodo di *Finsen*, applicazioni che possiedono certamente il potere di eccitare la proliferazione degli elementi connettivali della cute. Ho eseguito le applicazioni sopra 4 zone: 3 di queste comprendevano dei piccoli gruppi di neoplasmi a tipo pianeggiante incassati nello spessore della cute, una corrispondeva invece ad un tumoretto globoso prominente notevolmente sul piano della cute circostante, leggermente peduncolato.

In questa ultima zona il risultato non è ancora definitivo forse per la difficoltà con cui si esercita la compressione, nelle altre zone invece l'effetto delle applicazioni è stato buonissimo. In una di queste zone infatti nella quale sono state eseguite quattro applicazioni di 70 minuti col grande apparecchio di *Finsen* si è ottenuta la completa scomparsa dei tumoretti cutanei con formazione di una cicatrice liscia bianca circondata da un leggero alone ipercromico, nella quale dopo sei mesi dall'ultima applicazione non si osserva

nessun accenno di ripetizione della malattia. In un altro punto sono state fatte più di recente 4 applicazioni ottenendosi anche qui la completa scomparsa delle neoplasie cutanee. Nella terza zona è stata eseguita una sola applicazione il 26 aprile p.p. Il paziente, essendo stato indisposto, ritorna soltanto il 19 maggio. In corrispondenza del punto dove è stata fatta l'applicazione si vede che i tumoretti cutanei che avevano la grossezza quasi di un pisello, hanno subìto una notevolissima modificazione; in mezzo ad un tessuto cicatriziale, che appare denso specialmente nella porzione periferica della chiazza, si vedono soltanto delle piccole punteggiature di colore rosso vinoso; non è possibile avvertire col tatto un infiltramento in corrispondenza di questi punti arrossati. Esporto tutto il tratto di pelle sul quale è stata fatta l'applicazione e fisso in sublimato ed in *Zenker*.

L'esame istologico dimostra i fatti seguenti:

Già a piccolo ingrandimento si riconosce che siamo di fronte ad una estesa proliferazione di tessuto connettivale; fasci connettivali di grossezza diversa, disposti in direzioni diverse circondano delle piccole isole ricche di elementi cellulari. A forte ingrandimento si osservano in corrispondenza di queste isole due ordini di fatti; 1° Una infiltrazione di cellule piccole, per lo più rotonde con nucleo unico fortemente colorabile, infiltrazione che per i caratteri degli elementi cellulari, per la presenza di qualche evidente fibroblasto, per l'aumento delle fibre connettivali circostanti deve essere certamente considerata come un'infiltrazione fibroblastica. 2° Residui più o meno ben conservati e di estensione diversa di tessuto angioendoteliomatoso ed endoteliomatoso. E qui devo subito richiamare l'attenzione sopra un reperto che ha una notevole importanza come conferma del concetto che io mi sono formato intorno alla natura del processo anatomo-patologico.

Si tratta di speciali formazioni che danno a prima vista l'impressione delle perle epiteliali a stratificazione concentrica che si osservano in certi epiteliomi. Sono infatti costituite da diversi strati concentricamente disposti di cellule poligonali di forma piuttosto cubica nelle formazioni piccole (le quali possono ricordare perciò anche dei tubi ghiandolari) più schiacciate nelle grosse perle simili a quella rappresentata nella figura 1. Il nucleo di queste cellule è

grande, ovale o rotondo, povero di cromatina, come quello delle cellule endoteliali. L' unica interpretazione che si può dare di queste formazioni è che si tratti di focolai di vegetazione endoteliale: questa interpretazione viene tanto più spontanea in quanto che le formazioni ora descritte ricordano le figure che si osservano in altri endoteliomi (psammomi della dura madre, endoteliomi della parotide, ecc).

Riguardo all'origine di questi nuclei di vegetazione endoteliale, è da rilevare che nella maggior parte di questi corpi a stratificazione concentrica si può riconoscere nella parte centrale una cavità. Strettissima a modo di semplice fessura nelle forme più adulte, questa cavità è alquanto più ampia nelle forme più piccole e più giovani nelle quali contiene anche qualche globulo rosso. È certo dunque che queste speciali formazioni derivano dai vasi sanguigni. Per questa interpretazione depone del resto anche la forma perfettamente rotonda e l'esistenza, ben rilevabile in alcuni punti nonostante l'addensamento del connettivo circostante, di una parete.

Io credo quindi di poter affermare che abbiamo in queste speciali formazioni l'esempio di una disposizione non frequente e per quanto mi consta non ancora descritta assunta dal tessuto neoplastico, disposizione che costituisce un nuovo argomento in favore della idea da me sostenuta intorno alla natura del processo anatomo-patologico.

Ho detto che si tratta di una disposizione non frequente: io stesso infatti che ho esaminato moltissimi pezzi di sarcoma idiopatico (ho asportato non meno di venti pezzetti di cute al solo malato che è argomento di questa comunicazione) non avevo mai osservato forme simili a quella che ho ora descritta.

Data questa rarità del reperto da me rilevato, potrebbe essermi però domandato se il trattamento al quale era stata sottoposta la cute, l' applicazione di *Finsen*, non possa avere provocato l' insorgenza di queste speciali alterazioni.

Rispondo che questo non mi pare punto probabile, in primo luogo perchè in tutto il tessuto neoplastico non esistono segni di aumentata attività ma piuttosto (come vedremo fra poco) di spiccata atrofia; in secondo luogo perchè io ho trovato queste speciali formazioni soltanto in un punto limitato della cute esaminata, men-

tre una alterazione provocata avrebbe dovuto essere più o meno rilevabile in tutta la zona cutanea sottoposta al trattamento. Finalmente devo dire che mi spiegherei male il meccanismo di azione di questa causa alterante, specialmente per il fatto che all' infuori dell' endotelio le pareti vasali non appaiono affatto modificate.

Ai corpi che ho descritto si trovano sempre vicine delle isole di tessuto neoplastico che presentano il tipo più comunemente assunto dalla neoformazione cutanea, cioè il tipo angio-endoteliomatoso.

Tanto questo tessuto angio-endoteliomatoso come le perle endoteliali però conservano soltanto in pochissimi punti il loro aspetto normale. Quasi dappertutto si notano invece delle alterazioni spiccate.

Nel tessuto angio-endoteliomatoso, invece delle cavità normali tappezzate regolarmente da endotelio, si vede un reticolo a fibrille sottili nel quale giacciono dei nuclei mal colorabili e qua e là pochi globuli rossi.

Nei punti in cui qualche fascio o qualche gruppo di cellule endoteliali sono conservati, questi elementi pigliano una tinta *falsa* con tutte le colorazioni; non assumono nettamente nè il colore nucleare nè quello del fondo: i nuclei sono pallidi, mal distinguibili. In molti punti poi il tessuto è invaso da elementi fibroblastici e da fascetti connettivali di nuova formazione: i fasci connettivali si addensano alla periferia della isola neoplastica in via di distruzione formando all' intorno di ogni isola una sorta di spessa capsula.

Anche le perle endoteliali presentano per la maggior parte segni evidenti di disfacimento e di distruzione. Le modificazioni incominciano alla periferia dove non è più distinguibile la parete vasale, poi gli strati più periferici della cipolla appaiono come rilasciati, come costituiti da fibre lasse alle quali stanno accollati dei nuclei raggrinzati: questo rilasciamento, questa apparenza di struttura fibrosa, queste alterazioni dei nuclei si diffondono in seguito agli strati più interni della formazione endoteliomatosa la quale viene così ad essere disgregata e distrutta. Ho detto *apparenza* di struttura fibrosa perchè credo che non si tratti di vere fibre ma di residui delle cellule endoteliali in via di distruzione. Queste specie di fibre non prendono infatti il colore delle fibre connettivali ma quel colore *falso* che ho già rilevato negli elementi cellulari in distruzione.

Un altro fatto sul quale devo richiamare l'attenzione è il reperto fornitomi dai preparati allestiti per la dimostrazione delle fibre elastiche.

Si vede in questi preparati che la cute esaminata, pure essendo in gran parte del suo spessore invasa da un tessuto cicatriziale, è ricchissima di fibre elastiche. Di queste, una parte si può ammettere che appartengano alle vecchie fibre elastiche del derma rimaste integre negli spazi che separavano verosimilmente i diversi focolai neoplastici: altre fibre però per il volume e per la direzione loro devono essere certamente considerate come fibre neoformate.

Confrontando questi preparati con altri preparati ottenuti da focolai neoplastici dello stesso ammalato che si erano risoluti spontaneamente o sotto la cura arsenicale, si nota una spiccatissima differenza. Nelle forme risolutesi spontaneamente la zona che è stata occupata dalla neoplasia è invasa da un tessuto cicatriziale nel quale le fibre elastiche sono rarissime o mancano completamente: la cicatrice ottenuta col *Finsen* invece è ricchissima di fibre elastiche. È questa attività di produzione delle fibre elastiche un fatto costante in tutte le cicatrici determinate dalle applicazioni di *Finsen?* A questa domanda potrò rispondere quando avrò portato il mio esame sopra altri pezzi anatomici [1].

Noto intanto che se questo fatto fosse confermato, esso potrebbe fornirci una spiegazione della bellezza tutta particolare delle cicatrici ottenute col *Finsen*, della loro distendibilità (noi abbiamo veduto parecchi gravi ectropion correggersi dopo la cura col *Finsen*) e quindi della loro superiorità sopra le cicatrici ottenute con qualunque altro sussidio terapeutico.

* * *

I fatti da me osservati mi autorizzano a formulare le seguenti conclusioni:

1. *Nei focolai di sarcoma idiopatico di Kaposi si possono riscontrare delle formazioni di natura endoteliale originate dal-*

[1] Mentre questa nota era in corso di stampa io ho esaminato una cicatrice da *Finsen* ottenuta in una chiazza di lupus. Anche in questo caso il tessuto cicatriziale era ricchissimo di fibre elastiche di nuova formazione.

l'endotelio dei vasi sanguigni, formazioni che confermano il giudizio già da me emesso sulla natura del processo anatomo-patologico (emo-angio-endotelioma);

2. *Le applicazioni di Finsen sono capaci di determinare la risoluzione delle neoformazioni cutanee.*

3. *L'esame istologico dei pezzi trattati col metodo di Finsen dimostra che la risoluzione avviene per accelerazione del processo già da me riconosciuto nella risoluzione spontanea delle neoformazioni, cioè per proliferazione del connettivo circostante ai focolai neoplastici e per secondaria atrofia dei focolai stessi.*

4. *Nella cicatrice provocata dalle applicazioni di Finsen io ho osservato una straordinaria ricchezza di fibre elastiche. Questo fatto potrebbe fornirci una spiegazione della bellezza e della distendibilità delle cicatrici che si ottengono col metodo di Finsen.*

* * *

Fondandomi sui miei reperti anatomo-patologici, io credo di poter proporre che alla antica ed impropria e troppo lunga denominazione si sostituisca la seguente più breve e meglio rispondente alla natura della alterazione anatomica: *angioendotelioma cutaneo di Kaposi*.

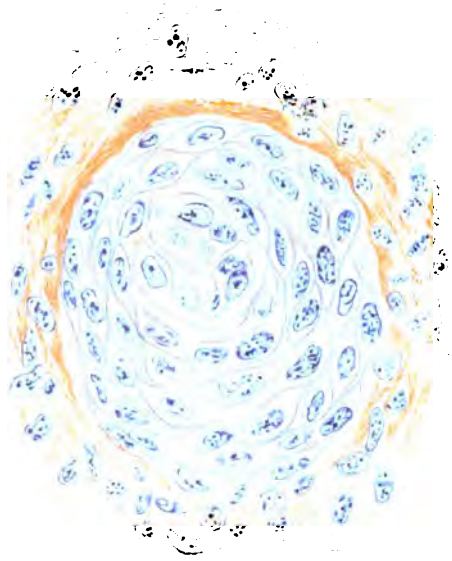
Firenze, maggio 1906.

Spiegazione delle figure.

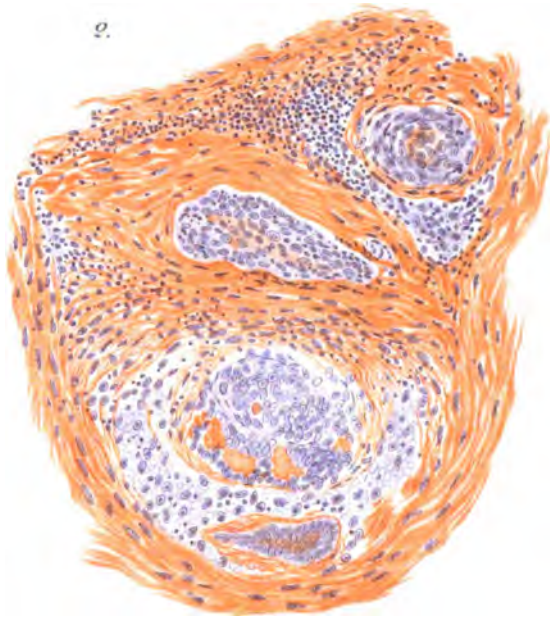
FIGURA 1. — *Cipolla endoteliale.* Fissazione in sublimato; ematossilina ed orange. (Zeiss 2 mm. imm. om., oc. 6, tubo 16).

FIGURA 2. — *Isole neoplastiche in via di distruzione circondate da fasci connettivali neoformati.* Fissazione e colorazione c. s. (Zeiss 8 mm. oc. 6, tubo 16).

1.



2.



Radaeli — *Sarcoma idiopatico cutaneo di Kaposi*

G. Guidi dis.

[Dall'Istituto di Patologia Generale della R. Università di Napoli
diretto dal Prof. Gino Galeotti].

DI UNA PROPRIETÀ MECCANICA DEL MUSCOLO CHE SI PUÒ CHIAMARE *POTENZA*.

Dott. GUIDO GUERRINI
LIBERO DOCENTE IN PATOLOGIA GENERALE.

È stata usata l'espressione di *lavoro statico* muscolare per significare lo sforzo durevole che fa un muscolo nel mantenere per un certo tempo ad una certa altezza un peso determinato. Ma poichè tale espressione è incerta ed ambigua, a me sembra più conveniente usare la parola: *potenza del muscolo.* Questa grandezza è una funzione dell'accorciamento del muscolo, del peso che il muscolo sostiene e del tempo durante cui può protrarsi il sollevamento.

Essa, quindi, si può esprimere nelle unità di misura *cm. gr. sec.* Per un tempo infinitesimo dt è

$$dP = ga\,dt$$

in cui: P è la grandezza sopra accennata; g è il peso di cui il muscolo è caricato; a è l'accorciamento subìto durante questo tempo infinitesimo; a, come è noto è una funzione di t; g negli sperimenti di grafica non varia col tempo, ma l'accorciamento dipende dal peso g.

Quindi in generale si deve scrivere per tutto l'intervallo t_0, t_1 (tempo che il muscolo impiega per ritornare allo stato di riposo):

$$P = \int_{t_0}^{t_1} gadt$$

e per ogni singolo esperimento: $P = g \int_{t_0}^{t_1} adt$, osservando che l'integrale definito

$$\int_{t_0}^{t_1} adt$$

si ricava dalle comuni grafiche misurando la superficie compresa fra la curva di contrazione e l'ascissa.

A fine di definire il significato di P occorre vedere quale relazione sussista tra la sovrascritta quantità e il peso g. A questo scopo ho compiuto una serie di esperienze come segue: il muscolo gastrocnemio di una rana era preparato col metodo solito e disposto orizzontalmente con il femore fissato a una pinza e l'estremo tendineo fissato ad un filo, il quale, munito ad una certa distanza dal muscolo di una solita penna scrivente, era poi accavallato sopra una carrucola e sosteneva, a trazione verticale, un piattello caricato di pesi. La penna appoggiava su un tamburo scrivente. Una disposizione sperimentale assai semplice sosteneva il piattello caricato con i pesi, per modo che non si esercitasse alcuna trazione sul muscolo, sino a che non si iniziasse la contrazione di questo. Tetanizzando il muscolo con il metodo solito (oscillazioni dell'ancora della slitta: 68 per minuto), la contrazione muscolare determinava uno stiramento orizzontale del filo, uno spostamento (e però un tracciato) in ugual senso della penna sul tamburo, un'elevazione in senso verticale del piattello carico di pesi.

A mano a mano che diminuiva la potenza della contrazione tetanica, per azione dei pesi sul piattello la penna tornava progressivamente all'ascissa. Risultava perciò iscritta sul tamburo una certa area, limitata in basso dall'ascissa e in alto dal tetanogramma e che poteva facilmente misurare.

Il prodotto dell'area per i pesi caricati sul piattello dava quello che ho chiamato la *potenza del muscolo*. Eseguivo l'esperimento per ambedue i gastrocnemi del medesimo soggetto, caricandoli di pesi diversi ed eseguendo per ogni muscolo naturalmente un tetano soltanto.

Riassumo nella tabella seguente i resultati degli esperimenti.

		Peso	Superficie integrale della curva	Potenza del muscolo
Rana I....	1.....	70	29. 60	1982
	2.....	20	91. 80	1836
Rana II....	1.....	70	31. 3	2191
	2.....	80	28. 9	2312
Rana III...	1.....	70	20. 39	1427
	2.....	150	10. 50	1572
Rana IV...	1.....	100	9. 10	910
	2.....	150	6. 60	990
Rana V....	1.....	50	37. 43	18817
	2.....	100	16. 44	164. 40
Rana VI...	1.....	100	36. 5	2920
	2.....	150	25. 8	2580
Rana VII..	1.....	80	31. 78	3178
	2.....	100	24. 96	3944

Si vede da questo che, per muscoli identici, il prodotto della superficie integrale della curva di contrazione per il peso di carica è approssimativamente costante e l'approssimazione è sufficiente, se si tien conto degli errori inevitabili di questo metodo di misurazione e della impossibilità di conservare in ogni caso le identiche condizioni di esperimento.

Si può, in altri termini, concludere che la *superficie integrale della curva di contrazione è proporzionale al peso di cui il mu-*

scolo è caricato, senza che però si possa dire, che questa costante rimanga uguale per tutti i muscoli, poichè essa dipende da condizioni intrinsiche del muscolo in esperimento.

Si può quindi scrivere:

$$g \int_{t_0}^{t_1} a dt = cost.$$

cioè *la potenza di un muscolo è indipendente dal peso di carica* ed è una proprietà intrinseca del muscolo stesso.

Ciò naturalmente vale solo per i muscoli distaccati in cui i materiali anabolici e la possibilità del restauro sono fissi e non possono cambiare come nei muscoli dell' animale integro, ove predominano fattori nervosi e circolatori.

L' accorciamento del muscolo e perciò anche la potenza, dipende: 1° da una proprietà strutturale del muscolo stesso cioè dalla sua elasticità; la quale agisce nello stesso senso della gravità, cioè tende a diminuire l' accorciamento, a far tornare il muscolo nella sua forma di riposo; 2° da una proprietà energetica che è la forza di deformazione degli elementi muscolari contrattili, strettamente legata alla *corrente* di energia che è nel muscolo.

Il muscolo deve essere considerato come un *sistema stazionario*, in cui, anche durante lo stato di riposo, è una corrente di energia per sostanze chimiche ad energia potenziale alta (e_1) che si trasformano in altre sostanze chimiche ad energia potenziale più bassa (e_2): la differenza fra e_1 ed e_2, è calore, che si sperde nell' ambiente.

Questa quantità si può chiamare *consumo del muscolo* (c_1) e per periodi di tempo sufficientemente brevi essa si può considerare proporzionale al tempo. Quando poi il muscolo rimanga per un certo tempo in contrazione, esso passa in un altro stato stazionario, in cui la *corrente di energia* è più intensa e la differenza fra e_1 ed e_2 è, per intervalli di tempo uguali, maggiore che per il caso precedente, cioè il consumo del muscolo c_2 è maggiore e quindi è maggiore la quantità di calore che il muscolo perde nell'ambiente.

Ora, per periodi di tempo sufficientemente ristretti, quando

siano costanti il peso e l'altezza del sollevamento, si può ammettere che c_2 sia anch'esso proporzionale al tempo.

Se ora la quantità che ho detto *consumo del muscolo* fosse proporzionale all'accorciamento (il che potrebbe risultare da adatte ricerche di calorimetria) la *superficie integrale* sopra ricordata, e quindi anche la *potenza del muscolo*, sarebbe la misura del *consumo muscolare* durante il periodo della contrazione, cioè P rappresenterebbe il fenomeno energetico avvenuto nel muscolo durante il periodo della contrazione.

Tuttavia, a priori non si può affermare che il consumo del muscolo sia proporzionale al suo accorciamento; sebbene si possa effettivamente dire che, per pesi costanti e per tempi costanti, il consumo del muscolo va aumentando quando è maggiore l'accorciamento e che assai probabilmente questo aumento procede con continuità. Quindi la superficie integrale già ricordata rappresenta, con una sufficiente approssimazione, il fenomeno energetico che avviene nel muscolo in contrazione, e però alla grandezza che io ho chiamato da principio *potenza del muscolo*, si deve dare la maggiore importanza nello studio della meccanica del muscolo, in quanto rivela di per se medesima la capacità energetica muscolare e le condizioni fisiologiche del muscolo per la trasformazione dell'energia durante il periodo della contrazione. Conseguentemente, determinata la *potenza* di un muscolo nelle varie condizioni di questo, poichè i valori che si ottengono sono tra loro comparabili e rappresentano integralmente il fenomeno della contrazione, non vi è più bisogno di tener conto separatamente dei varî elementi della contrazione stessa, cioè del tempo, dell'altezza e della forma della curva nei suoi diversi periodi successivi.

[Dalla Clinica Medica Generale di Cagliari
diretta dal Prof. Fenoglio Ignazio].

INFLUENZA DEI RAGGI RÖNTGEN SULLA LIPASI DELLO SIERO DI SANGUE UMANO

pel. Dott. MELIS-SCHIRRU BENVENUTO, assistente.

Numerose quanto discordi sono le esperienze registrate dalla letteratura circa l'influenza o meno che i raggi *Röntgen* possono avere sulla vitalità, sull'accrescimento e sulla virulenza dei microrganismi patogeni: scarse sono invece, ma non meno dissenzienti, quelle fatte coi medesimi raggi sui fermenti e gli enzimi, che tanta parte giuocano nell'estrinsecazione biologica dell'uomo.

Di fatto, già nel 1896 troviamo al riguardo i lavori di *Berton* (1), *Mink* (2), *Wittling* (3), *Sormani* (4), *Munk*, *Beck* e *Schultz* (5), *Wolff* (6), sui microrganismi patogeni: le esperienze agli uni dettero risultati positivi, agli altri negativi. Nè a conciliare tale disparità di conclusioni valsero i lavori posteriori di *Bonomo* e *Gros* (7), *Blaikie* (8), *Rieder* (9), *Maragliano* e *Cipollina* (10), *Grumnach* (11); sicchè ogni convinzione in proposito restò e tuttora resta, direi quasi, legata alla simpatia nutrita o alla fede prestata piuttosto per l'uno che per l'altro esperimentatore.

Il *Rieder* (9), che aveva potuto vedere delle colture in agar, gelatina, siero di sangue, specie di vibrioni colerigeni, restare completamente sterilizzate dopo un'ora di esposizione ai raggi *X*, immaginò una complessività o *criptocrosi*, dimostrata più tardi dal *Roiti* (12), dei medesimi raggi.

Le varie gradazioni di questi raggi avrebbero ciascuna diversa potenzialità bactericida allo stesso modo che diverse sono le qualità termoattive dei raggi calorifici oscuri. A questo modo ogni diversità di osservazione si spiegherebbe benissimo con la diversa potenzialità degli apparecchi producenti le irradiazioni. Il *Freund* invece attribuiva l'azione microbicida dei raggi *X* alle correnti ad alta tensione, di cui abbondano i tubi radianti duri e scarseggiano i molli: l'uso di un tubo molle porterebbe quindi a risultati negativi.

Tali ipotesi tuttavia mal si prestano alla spiegazione dei risultati diametralmente opposti ottenuti dai diversi autori che fecero osservazioni radiologiche sui fermenti e sugli enzimi.

Wolfenden e *Forbes Ross* (13) nel 1900 concludevano che in granelli di seme la proprietà germinativa veniva accresciuta per un acceleramento provocato dai raggi *X* nella formazione dei processi fermentativi. Allo incontro *Max Körnicke* (14), avrebbe riscontrato un arresto nella germinazione dopo un certo tempo dall'irradiazione; nè questa avrebbe inalzata la forza di germinazione di semi secchi ed umidi. Il *Lepine* e *Beulud* (15) studiarono l'azione dei raggi *X* sul fermento pancreatico, sul glicogene e zucchero del fegato e del sangue.

I risultati furono:

a) i raggi favoriscono la formazione dell'amilasi nel pancreas;

b) nel fegato e nel sangue promuovono da principio la glicogenesi e la glicoglisi; queste a poco a poco si indeboliscono per subire appresso un rialzo. Le esperienze del *Lepine* e del *Beulud* cambiavano pertanto indirizzo: esse portavano l'azione dei raggi sui tessuti animali, concorrendo così a dare già una spiegazione dei risultati favorevoli ottenuti con l'applicazione dei raggi *X* sulle forme superficiali di infezione. Queste restano vinte non già per l'azione diretta dei raggi sui microrganismi patogeni, ma per la reazione provocata dai medesimi raggi sui tessuti colpiti.

* * *

Io ho voluto studiare l'influenza che i raggi *X* potevano avere sulla monobutirinasi del siero di sangue umano. A questo scopo eseguii due serie di esperienze. In una prima serie toglievo

due campioni di ogni siero: di uno di essi determinavo immediatamente la lipasi; l'altro veniva sottoposto dapprima all'azione dei raggi *X* per un tempo più o meno lungo e quindi, — subito dopo, — ne determinavo la lipasi.

Nella raccolta del siero seguii sempre questa tecnica:

Salasso a digiuno completo talmente abbondante da riempire un piccolo Elemneyer, previamente sterilizzato, della capacità di 50 cc. L'Elemneyer ben chiuso con tappo di gomma e carta pergamenata veniva lasciato per 24 ore nell'acqua corrente: dopo questo tempo il coagulo retratto lasciava nella parte più alta e ristretta dell'Elemneyer una quantità di siero ben alta per poter essere raccolta, — con opportuna pipetta, — completamente scevra da elementi morfologici. I campioni di siero, che dovevano essere esposti all'azione dei raggi *Röntgen*, venivano raccolti in apposite ciottolette di cristallo chiuse a smeriglio e previamente lavate con soluzione di NaOH al 30 % e di H^2SO^4 al 2 ½ ‰, e successivamente con acqua abbondante, con acqua distillata, alcool a 96°, etere è sterilizzazione a 120° C. La distanza della ciottoletta dal tubo Crookes non fu mai superiore agli 8 cm., e quindi di circa 16 cm. dallo specchietto centrale; il tubo adoperato in questa prima serie di esperienze fu il modello semplice, senza rigenerazione (Campostano). La corrente veniva fornita da una dinamo di 72 di voltaggio; rocchetto adoperato della fabbrica G. Campostano di Milano, tipo a scintilla intensiva lunga 450 mm., con condensatore ed invertitore; intensità della corrente sempre usata Ampères 3-4; interruttore a mercurio. I varii campioni di siero restavano esposti nella camera oscura per 20'-30' ai raggi *X*, e appena tolti all'azione di questi, ne veniva saggiata la lipasi, confrontandone la cifra con quella ottenuta nel campione dello stesso siero non trattato coi raggi. Per la determinazione della lipasi seguii il metodo dell'*Henriot*.

A 10 cc. di una soluzione di monobutirina all'1 % si aggiunge una goccia di soluzione alcoolica di fenol-ptaleina, più 1 cc. del siero in esame; il tutto si alcalinizza leggermente e si mette in stufa alla temperatura voluta. Io ho prescelto la temperatura di 37°5, perchè prossima alla temperatura dell'uomo. Dopo 20', essendo il miscuglio di monobutirina e siero ridiventato acido per

la scissione della monobutirina in glicerina ed acido butirico, se ne saggia l'acidità con una soluzione di carbonato sodico puro ed anidro al 2,12 ‰. Si fa in modo che ogni goccia di tale soluzione corrisponda ad $^1/_{20}$ di cc.: il numero di goccie necessario per tale neutralizzazione esprime il potere monobutirinasico del siero. L'agente della scissione, identificato dallo *Henriot* per un enzima, fu chiamato dal medesimo autore *lipasi* e dall'*Arthus* più propriamente *monobutirinasi*.

Riporto ora i risultati da me ottenuti e per brevità indico con A i campioni di siero non esposti ai raggi *X* e con B i campioni dello stesso siero trattati coi raggi.

At. Francesco, di anni 26. Tubercolosi polmonale. Salasso praticato in apiressia a 17 ore dall' ultimo pasto: siero esaminato dopo 24 ore. Tempo d' esposizione ai raggi = 20'; Ampères = 3. Lipasi: A 15; B 15.

C. Battistino, di anni 16. Diabete mellito. Salasso a 18 ore dopo l' ultimo pasto; siero giallo carico saggiato dopo 24 ore. Tempo di esposizione = 30'; Ampères = 4. Lipasi: A 23; B 25.

Ogg. Giuditta, d' anni 19. Malaria cronica. Salasso a 18 ore dall' ultimo pasto, in apiressia; siero giallo pallido esaminato dopo 24 ore. Tempo di esposizione ai raggi = 20'; Ampères = 4. Lipasi: A 25; B 25.

P. Francesca, d' anni 48. Morbo di *Basedow*. Salasso a 13 ore dall' ultimo pasto; siero giallo chiaro dopo 24 ore. Tempo d' esposizione ai raggi = 30': Ampères = 4. Lipasi: A 15; B 15.

Di Tom. Salvatore, d' anni 32. Anemia secondaria a pregressa enterocolite. Salasso a 23 ore circa dopo l' ultimo pasto; siero giallo chiaro esaminato dopo 24 ore. Tempo di esposizione = 20'; Ampères = 4. Lipasi: A 23; B 24.

S. Filomena, d' anni 40. Enterocolite muco-purulenta. Siero giallo chiaro, allontanato dal coagulo dopo 24 ore. Salasso in completo digiuno ed apiressia. Tempo di esposizione ai raggi = 30'; Ampères = 4. Lipasi: A 4; B 4.

R. Giuseppe, d' anni 32. Gastrite acuta tossica. Siero aranciato carico, ottenuto allo stesso modo dei precedenti. Esposizione ai raggi = 30'; Ampères = 4. Lipasi: A 16; B 17.

P. Enrico, d' anni 27. Nefrolitiasi e coprostasi abituale. Salasso a 13 ore dall' ultimo pasto; dopo 24 ore si allontana un siero giallo-rosso. Esposizione ai raggi = 20'; Ampères = 3. Lipasi: A 22; B 24.

Da tali 8 osservazioni risulta che i raggi *X* non giovano ad imprimere ai sieri un' attività monobutirinasica superiore a quella già posseduta. Che se in qualche esperienza la cifra della lipasi dei campioni di siero, preventivamente esposti alle irradiazioni fluorescenti, ha superato di qualche goccia quella del medesimo siero non trattato coi raggi *X*, ciò non credo doversi attribuire ad un accrescimento portato dai medesimi raggi nella funzionalità lipasica di quelli.

Accennerò soltanto al fatto che è di una difficoltà non trascurabile il definire quando la neutralizzazione completa e perfetta è avvenuta nella determinazione dell' acidità del miscuglio di soluzione di monobutirina e siero, specie quando si ha da esperimentare con sieri fortemente colorati; in secondo luogo lo stesso *Henriot* aveva riconosciuto che l' alcalinizzazione iniziale influisce molto sui resultati della reazione. Di conseguenza i raggi *Röntgen* non valgono ad imprimere al siero di sangue umano un aumento dell'attività monobutirinasica di esso.

Nella seconda serie delle mie esperienze, io volli mutare indirizzo; volli cioè osservare se i raggi *Röntgen* potevano in qualche modo influenzare la reazione. A questo scopo, sull' apertura d' un termostato *Ostwald* a pareti di ferro smaltato e ad acqua mantenuta costantemente a 37°5 da termo-regolatore a toluolo, affacciavo il tubo *Croockes* in modo che i raggi massimamente attivi cadessero perpendicolarmente sullo specchio dell' acqua; in questa immergevo la provetta dove, come negli esami precedenti, avevo mescolato siero e soluzione di monobutirina. Il tutto coprivo con strato di seta nera per impedire la dispersione dei raggi. Dopo 20′ toglievo la provetta dal termostato e con la necessaria rapidità determinavo la lipasi, confrontandone la cifra così ottenuta con quella ottenuta nelle provette, dove la reazione era avvenuta alla temperatura di 37°5 in termostato *Ostwald* ad acqua, ma sotto la luce ordinaria. È superfluo qui fare osservare che le esperienze coi raggi *X* furono sempre eseguite nella camera perfettamente oscura.

Ottenni i seguenti risultati (mantengo ancora qui la distinzione in campioni A, non influenzati dai raggi *X*, e campioni B, influenzati dai raggi *X*):

C. Michele, di anni 18. Ittero catarrale. Salasso a digiuno completo, in apiressia: siero giallo-bruno esaminato dopo 24 ore. Ampères = 3. Lipasi: A 16; B 16.

Dopo 48 ore rifaccio le esperienze col medesimo siero. Lipasi: A 14; B 14.

C. Genesia, d'anni 19. Broncopneumonite. Salasso a digiuno, alla temperatura ascellare di 38°.5; dopo 24 ore si ha un siero trasparentissimo e molto chiaro. Ampères = 4. Lipasi: A 20; B 20.

Turno Genoveffa, d'anni 19. Peritonite purulenta diffusa. Siero giallo-bruno ottenuto dopo 24 ore dal salasso. Ampères = 4. Lipasi: A 17; B 17.

G. Salvatore, di anni 35. Pleurite fibrinosa sinistra. Salasso a digiuno, in apiressia; siero giallo-chiaro ottenuto dopo 24 ore. Ampères = 3. Lipasi: A 24; B 24.

B. Nicolò, d'anni 33. Polioreomonite sierosa. Salasso praticato a completo digiuno, in apiressia; dopo 24 ore si ottiene un siero giallo assai pallido. Ampères = 4. Lipasi: A 25; B 25.

Anche queste ultime esperienze confermano la nessuna influenza dei raggi *Röntgen* sulla lipasi del siero di sangue. Rispetto a questa essi si comportano come rispetto alle combinazioni e reazioni chimiche più differenti. Basta di fatto ricordare le esperienze di *Von Hemptinne* (16) nel 1896 sulla funzione dei raggi *X* in chimica.

E pertanto, per le esperienze di *Schmidt* e *Nielsen* (17), e dell'*Emmerling* (18) resta dimostrato che la luce elettrica anche intensa, e la luce solare non esercitano sugli enzimi che un'influenza debolissimamente pregiudizievole; per le mie esperienze resta assodato che i *raggi Röntgen fatti agire anche per 30' sul siero di sangue, non ne modificano per niente il grado monobutirinasico.* Ciò concorre a confermare alla lipasi del siero di sangue la qualità sua di enzima.

Bibliografia.

1. BERTON, Action des radiactions X, sur le bacille diphtérique. (La Semaine Médicale, pag. 283, 1896).
2. MINK, Zur Frage über die Einwirkung de X Strahlen auf Bakterien. (Münchener medic. Wochenschrift, No. 5, 1896).
3. WITTLING, Centralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde, Vol. II, pag. 517.
4. SORMANI, Comunicazione all' Istituto lombardo di scienze e lettere, pag. 517, 1896.
5. BECK e SCHULTZ, Zeitschrift für Hygiene und Infectionskrankeiten, pag. 490, 1896.
6. WOLFF, Berliner med. Gesellschaft, marzo 1896.
7. BONOMO e GROS, Giornale medico del R. Esercito, n. 6, 1897.
8. BLAIKIE, The Lancet, II, 14-25, 1898.
9. RIEDER, Münchener medizinischen Wochenschrift, No. 4, 1898.
10. MARAGLIANO e CIPOLLINA, Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, pag. 1533, 1903.
11. GRUMNACH, Deutsche medic. Wochenschrift, 1899.
12. ROITI, R. Accad. dei Lincei, S. 5ª, 1896.
13. WOLFENDEN e FORBES ROSS, The Lancet, 1898.
14. MAX KÖRNICKE, Berichte der deutsche Chemie, n. 22, pag. 148-155.
15. LEPINE e BOULUND, Comptes-rendus de l'Ac. des Sciences, 138, pag. 65-67.
16. VON HEMPTINNE, Zeitschrift für Physikalische Chemie, 21-493-496.
17. SCHMIDT e NIELSEN, Beitrage zur chemische Physiologie und Phatologie, tom. 5, pag. 355, 1904.
18. O. EMMERLING, Berichte der deutsche Chemie Gesellschaft, tom. 34, pag. 3811, 1901.

[Dall'Istituto di Patologia Generale della R. Università di Napoli
diretto dal Prof. Gino Galeotti].

SULLA FUNZIONE DEI MUSCOLI DEGENERATI.

III^a Comunicazione. (Lavoro meccanico e potenza).

Dott. GUIDO GUERRINI
LIBERO DOCENTE IN PATOLOGIA GENERALE.

Gli effetti meccanici da considerare nella contrazione muscolare sono due:

1° Il *lavoro meccanico*, cioè il prodotto del peso sollevato per l'accorciamento del muscolo;

2° Il modo con cui un muscolo solleva un peso ad una certa altezza e ve lo mantiene per un certo tempo.

Mi sono occupato nelle presenti ricerche di ambedue le questioni, comparativamente nei muscoli normali e nei muscoli in degenerazione grassa. Espongo i resultati ottenuti nei due capitoli seguenti.

* * *

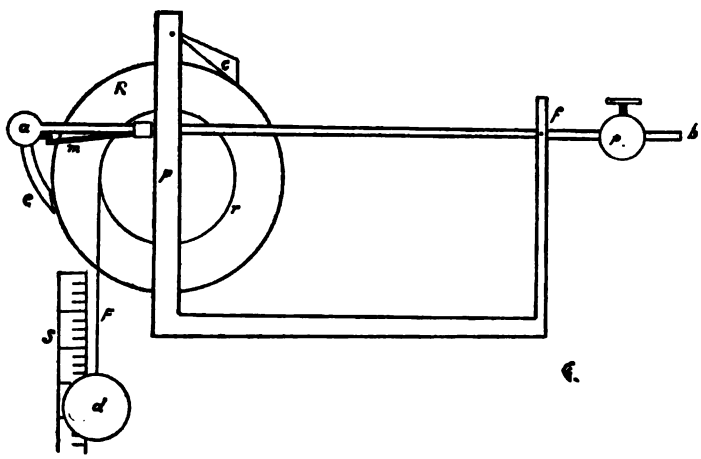
Il *lavoro meccanico*, anche per riguardo ad un muscolo ha il significato comune, e però si esprime in *grammicentimetri*.

La bibliografia dell'argomento è molto ricca e numerosa. È noto, ad esempio, che la quantità del *lavoro meccanico* muscolare può aumentare con l'aumentare del peso sino ad un massimo, al di là del quale il muscolo diventa incapace al lavoro. In altri termini, vi è per ogni muscolo un peso per il quale il lavoro è massimo. Il *Rosenthal* nei muscoli di rana ha stabilito che per pesi

di 50, 100, 150, 200, 250 gr. si possono avere altezze di sollevamento di 9, 7, 5, 2, 0 mm. e però lavori meccanici rispettivamente, di 450, 700, 750, 400,0 grammimillimetri.

Il *Fick* aggiunse che il lavoro meccanico aumenta gradatamente col decrescere del peso e che il muscolo fornisce più lavoro meccanico quando, contraendosi, muova masse inerti, le quali, per essere spostate, esigono che il muscolo raggiunga senza raccorciarsi un grado massimo di tensione.

Il *Marey* osservò che il lavoro meccanico aumenta per interposizione di un corpo elastico fra il muscolo e il peso da sollevare: il *Blix* che la forza di contrazione scema, se il muscolo venga di-



steso oltre la propria lunghezza normale, ed il *Santesson* che le contrazioni eseguite da un muscolo a tutto carico sono più alte di quelle eseguite con lo stesso peso caricato in appoggio; che la contrazione isotonica a carico diretto dà un maggior lavoro della euxotonica; che il lavoro meccanico a carico diretto è maggiore che in sopraccarico.

Per calcolare il lavoro meccanico del quale un muscolo possa essere capace sono stati costruiti apparecchi. Il principio generale è questo: il muscolo contraendosi solleva un peso, una disposizione dell' apparecchio qualsiasi impedisce al peso di ricadere durante la fase espansoria del muscolo.

In questo modo sono costruiti i *collettori del lavoro* del *Fick*,

del *Broca* e del *Richet* e il *dinamometro* del *Fick*, l'*ergostato* del *Gärtner*, il *dinamometro a morsa* dell' *Hülss*, l'*ergometro a morsa* dello *Zuntz*, la *ruota* dell'*Hirn*, l' apparecchio del *Johanssohn* ecc. Tenendo conto di qualche imperfezione, o poca precisione, di questi apparecchi, mi sono studiato di costruirne anch' io uno nel quale le cause di errore note potessero essere eliminate.

R, è una ruota a finissimi denti non rappresentati nella figura; *r* è un piccolo tamburo montato sul perno *P* della ruota *R*, *ab* è una leva con fulcro in *f*, la quale porta nella sua porzione *fb* una serie di forellini i quali servono alla connessione del muscolo, ed in *a* il dente mobile *e* ribattuto per la leva *m* su *R*; *C*, è un dente di arresto; *p* un peso mobile che può scorrere su *fb*, *d* è un peso connesso al tamburo *r* per mezzo del sottilissimo filo *F*. *S* è una scala graduata. La contrazione muscolare è tradotta per la leva *ab* in una rotazione di *R* sul proprio asse, e conseguentemente di *r*, onde un avvolgimento di *F* su *r* e un innalzamento di *d* sulla scala.

P ed *f* sono montati su pietra: *p*, serve a bilanciare *ab* per maniera che il peso di *af* e il peso di *fb* si equilibrino a vincenda. Poi che per effetto del peso *p* i tratti *af* ed *fb* si equilibrano, la leva, sollevata dalla contrazione muscolare, non può ritornare da se alla propria posizione normale, ma vi deve essere ricondotta volta per volta. Questo si ottiene facilmente per semplice trazione di un filo fissato in *a*. Qualsiasi altro mezzo (molla, peso ecc.) rappresenterebbe per il muscolo uno sforzo da compiere e però una cospicua causa di errore nella valutazione del lavoro meccanico fatto in base agli spostamenti del peso *d* sulla scala *S*.

Le dimensioni dell'*ergometro* sono rispettivamente le seguenti:

raggio della ruota *R*.	cm.	4
» del tamburo *r*	»	2,50
lunghezza della leva nel tratto *af*.	»	12,5
» » » » » *fb*	»	3

* * *

Ho sperimentato su rane esculente. Ho provocato al solito la degenerazione grassa istillando soluzioni di fosforo all' 1 % in olio di mandorle. Ho usato il muscolo gastrocnemio.

Ho tenuto conto volta per volta del peso del muscolo, della sua lunghezza, della temperatura di esperimento. Circa il peso, basti ricordare le ricerche note della *Gaule* che calcolò nel gastrocnemio di rane un minimo di gr. 0,235 per un peso corporeo di 23 grammi e un massimo di gr. 0,540 per un peso corporeo di 38 gr., nelle femmine; ed un minimo di gr. 0,365 per un peso di 23 gr. ed un massimo di gr. 0,600 per un peso corporeo di 35 grammi nei maschi adulti, in condizioni normali. La *Gaule* ottenne anche, nelle femmine, una *forza assoluta* minima di 320 ed una *forza assoluta massima* di 650 in gastrocnemi rispettivamente di gr. 0,235 e gr. 0,530 e un *lavoro massimo* di 6000 a un *lavoro minimo* di 1200 per gastrocnemi rispettivamente di gr. 0,460 e di gr. 0,365, Nei maschi, invece, una *forza assoluta minima* di 420 e un *lavoro minimo* di 2100 per gastrocnemi di gr. 0,460 e una *forza assoluta massima* di 800 e un *lavoro massimo* di 6,600 per gastrocnemi rispettivamente di gr. 0,600 e gr. 0,460.

Notevole, infine, la osservazione del *Cash* per cui nelle rane, nel mese di marzo, la durata della contrazione muscolare può salire rispettivamente: nell' *ioglosso* da 0",205 a 0",8; nel *semimembranoso* e *gracile* da 0",108 a 0",26; nel *bicipite femorale* da 0",104 a 0",40; nel *gastrocnemio* da 0",20 a 0",4-0",5.

Ho usato muscoli staccati e stimolazioni quasi sempre *dirette*. È noto che il *Bernstein* ha dimostrato che negli stimoli indiretti il muscolo si stanca assai prima che il nervo.

Nelle stimolazioni dirette ho usato rane curarizzate e non curarizzate.

Ho usato come stimolo la corrente indotta. Ho adoperato stimoli di sola apertura.

Stimolando un muscolo alternativamente con stimoli di chiusura e di apertura si inscriverebbero di fatto in uno, due diagrammi differenti: l' uno per le contrazioni di chiusura, l'altro per le contrazioni di apertura. È noto che le contrazioni di chiusura scemano in altezza più rapidamente e scompaiono più presto.

Ho usato stimolazioni isocrone e ritmiche. Ricerche del *Santesson* hanno dimostrato che aumentando l' intensità dello stimolo, da prima aumenta: poi diminuisce il lavoro meccanico muscolare: ricerche del *Bernstein* che la frequenza degli stimoli fino a un certo

limite aumenta il lavoro, che al di là di questo limite il lavoro meccanico diminuisce.

Il *Preyer* sostenne che fra muscolo e stimolo esiste un rapporto di legge miofisica analoga alla legge psicofisica preconizzata dal *Fletcher* ed il *Mendelssohn* che il lavoro decresce quando aumenta l'eccitabilità muscolare.

Il *Maggiora*, il *Lombard*, il *Broca*, il *Richet* hanno dimostrato che influiscono considerevolmente sul lavoro il peso di carica, la frequenza degli stimoli ed il ritmo delle contrazioni.

La capacità dinamica muscolare è stata studiata ripetutamente in condizioni fisiologiche e in condizioni patologiche. Il *Patrizi* ha dimostrato nell'uomo che la curva quotidiana dell'energia muscolare coincide con la curva quotidiana della temperatura. Altri ha studiato l'azione del massaggio e delle applicazioni idroterapiche (*Maggiora*, *Vinai*). Altri l'azione del caldo e del freddo (*Patrizi*); altri l'azione di particolari sostanze: cocaina, noce di kola, saccarosio (*Mosso U.*); altri l'azione dell'aria compressa (*Zenoni*).

Il *Lombard* trovò che l'alcool e l'aumento della pressione atmosferica aumentano la capacità muscolare dinamica e che invece la diminuiscono: il digiuno, la fatica, la diminuita pressione atmosferica e l'aumento della temperatura.

Il *Treves*, in ricerche fatte con l'ergografo, ha mostrato che si deve tener conto più della quantità di lavoro effettuata per ogni singola contrazione che delle altezze rispettive di queste, e che per valutare il lavoro totale di una serie di contrazioni occorre che il muscolo possa fornire ad ogni contrazione il suo lavoro massimo. Per fare ciò, occorre anzitutto determinare lo stimolo massimo: poi, il peso che a tutto carico dà la quota di maggior lavoro.

* * *

Per contenere la mia ricerca entro condizioni costanti, ho scelto un procedimento sperimentale unico e quello ho seguito comparativamente per i muscoli normali e per i muscoli degenerati.

Riguardo al peso ho preferito un grammo. Esperimenti con pesi maggiori, mi hanno dato un lavoro totale press'a poco identico a quello con un grammo, salvo naturalmente volta per volta una

minor quota di elevazione. E questo nei muscoli normali e nei degenerati, indifferentemente.

Analogamente, poco influiscono sulla quantità del lavoro totale mutazioni di peso ad esperimento in corso. Aumentando il peso, diminuiscono l'altezza e il numero dei sollevamenti; diminuendo il peso, accade il contrario. Ma la quantità del lavoro totale rimane, ripeto, complessivamente la stessa.

Per la frequenza degli stimoli ho usato di norma due stimolazioni al minuto. Rallentando gli stimoli a 45 secondi, 60 secondi, 75 secondi non si inducono influenze sul decorso e sulla quantità del lavoro. Ravvicinando invece gli stimoli i muscoli degenerati entrano facilmente in quello stato di contrattura del quale ho già avuto occasione di occuparmi in altre ricerche pubblicate.

E a me, d'altra parte, interessava che nel diagramma del lavoro non si sovrapponessero, eventualmente, fatti dovuti piuttosto alla fatica.

Quando gli stimoli portati al muscolo si susseguono a conveniente intervallo le contrazioni muscolari procedono, nel muscolo staccato, in rapporto prevalente con l'esaurimento materiale di esso. Quando, invece, gli stimoli siano troppo vicini, allora si aggiunge all'esaurimento suddetto l'azione specifica di quei diversi prodotti del catabolismo muscolare la cui azione ha così gran parte come è noto, nel fenomeno della fatica.

Come ho detto, ho usato di norma solamente stimoli d'apertura. Ora, nei muscoli in degenerazione grassa, la soglia dello stimolo, come ho già mostrato altrove, oscilla facilmente entro certi limiti. Quindi, per uguagliare le condizioni di esperimento, dovetti usare di uno stimolo certamente efficace per il muscolo leso. Esso equivaleva ordinariamente con l'indotto a 18,5, ma nei protocolli delle esperienze sono indicati i particolari.

Procedeva con questo stimolo sino a che il muscolo reagisse. Poi, a mano a mano, aumentavo lo stimolo sino a che il muscolo si esaurisse. Nei protocolli delle esperienze sono indicate le progressioni dello stimolo che equivalevano ordinariamente a 2 cm. di spostamento dell'indotto.

Altri particolari dell'esperimento (camera umida, pinza, elettrodi) non ripeto perchè furono quelli che si usano di norma.

Riassumo brevemente dal protocollo delle esperienze:

Esperimento I. — Rana esculenta normale, temperatura dell' ambiente + 12° C., temperatura del ranaio + 10° C., gastrocnemio peso: gr. 0,380; lunghezza: cm. 2,3; volume: cmc. 0,50001.

Rana curarizzata. Eccitazione diretta. Distanza iniziale del rocchetto secondario: 18,2; spostamenti successivi: 16 (alla 90ª stimolazione); 14 (alla 150ª stimolazione); 12 (alla 200ª stimolazione). Peso gr. 1; stimoli a 30″ di intervallo; lunghezza della leva dell' ergometro: tratto AF: cm. 12,5; da F all' attacco del muscolo cm. 0,6. Numero delle contrazioni 212. Lavoro meccanico totale 451,7. Rapporto del lavoro meccanico totale con 1 gr. di muscolo: 1180,87; con 1 cm., in lunghezza: 196,39; con 1 cmc. in volume: 752,83.

Il diagramma del lavoro è riassunto nella tavola I a pag. 442.

Esperimento II. — Rana esculenta, normale. Temperatura dell' ambiente + 18° C. Temperatura del ranaio + 12°C. Gastrocnemio: peso: gr. 0,378; lunghezza: cm. 2,2; volume: 0,6.

Rana curarizzata. Eccitazione diretta. Distanza iniziale del rocchetto secondario: 18,5. Spostamenti successivi alle stimolazione 95ª (16) 148ª (14) 203ª (12). Stimoli a 45″ di intervallo; lunghezza della leva dell' ergometro: tratto AF: cm. 12,5; da F all' attacco del muscolo: cm. 0,6. Lavoro meccanico totale in gr.: cm. 431,2. Rapporto del lavoro meccanico con 1 gr. di muscolo in peso: 1140,74; 1 cm. in lunghezza: 196; 1 cmc. in volume: 718,66.

Esperimento III. — Rana esculenta normale. Temperatura dell' ambiente + 13° C. Temperatura del ranaio + 12° C. Gastrocnemio: peso: gr. 0,430; lunghezza: cm. .2,5; volume cmc. 0,59.

Rana curarizzata. Eccitazione diretta. Distanza iniziale del rocchetto secondario 18,2. Spostamenti successivi alle stimolazioni 100ª (16), 152ª (14), 205ª (12). Stimoli a 30″ di intervallo; lunghezza della leva dell' ergometro come sopra. Numero delle contrazioni 227. Lavoro meccanico totale 460,2. Rapporto del lavoro meccanico con 1 gr. in peso: 1070,23; 1 cm. in lunghezza: 184,08; 1 cmc. in volume: 776,61.

Esperimento IV. — Rana esculenta normale. Temperatura dell' ambiente + 12°5 C. Temperatura del ranaio + 10°5 C. Gastrocnemio: lunghezza: cm. 2,3; peso: gr. 0,455; volume cmc. 0,6.

Rana non curarizzata. Eccitazione diretta. Distanza iniziale del rocchetto secondario 18,2. Spostamenti successivi alle stimolazioni: 110ª (16); 160ª (14); 180ª (12); 210ª (10). Peso 1 gr. Stimoli a 60″ di intervallo; lunghezza della leva dell' ergometro come sopra. Nu-

mero delle contrazioni 248. Lavoro meccanico totale 486,5. Rapporto fra il lavoro meccanico e 1 gr. in peso: 1069,02; 1 cm. in lunghezza: 210,65; un cmc. in volume: 810,83.

Esperimento V. — Rana esculenta normale. Temperatura + 12° C. Temperatura del ranaio + 10° C. Stimoli a 45″. Stimolo iniziale a 18,5.

Esperimento VI. — Rana esculenta normale. Temperatura + 14° C. Temperatura del ranaio + 12° C. Stimoli a 30″. Stimolo iniziale con R.S. a 17,8.

Esperimento VII. — Rana esculenta normale. Temp. + 14° C. Temperatura del ranaio + 12° C. Stimoli a 30″. Stimolazioni iniziale a 18,5.

Esperimento VIII. — Rana esculenta normale. Temp. + 12° C. Temperatura del ranaio + 10° C. Stimoli a 60″. Stimolazione iniziale a 17,8.

Le altre condizioni sperimentali sono le medesime per ogni esperimento.

Negli esperimenti V e VIII le rane non erano curarizzate. Gli spostamenti del rocchetto sono stati: Esperimento V alle contrazioni: 102 (16), 140 (14), 150 (12), 200 (10). Esperimento VI alle contrazioni: 115 (16), 149 (14), 200 (12). Esperimento VII alle contrazioni: 150 (16), 194 (14), 203 (12). Esperimento VIII alle contrazioni: 199 (16), 204 (14). Riassunto delle quote:

TABELLA I.

Indicazione sperimentale		Esperimento V	VI	VII	VIII
Dimensione del muscolo in esperimento.	lunghezza...	2. 5	2. 2	2. 3	2. 2
	peso.....	0. 480	0. 477	0. 469	0. 473
	volume.....	0. 52	0. 60	0. 52	0. 61
Num. delle contrazioni.....		240	233	215	218
Lavoro meccanico totale.....		472	444. 9	485. 5	462. 5
Rapporto del lavoro meccanico con	1 grammo...	983. 33	990. 97	103. 5. 19	978. 22
	1 cm.....	148. 88	215. 87	211. 08	210. 23
	1 cmc di muscolo.....	907. 69	719. 5	933. 65	758. 19

Esperimento IX. — Rana esculenta. Muscoli in notevole grado di degenerazione grassa. Quantità totale di Ph. istillata: gr. 0,0030. Temp. dell' ambiente + 12°5 C. Gastrocnemio: lunghezza cm. 2,3; peso: gr. 0,395; volume: cmc. 0,6.

Rana curarizzata. Stimolazione diretta. Distanza iniziale del rocchetto: 18. Spostamenti successivi alle stimolazioni; 80 (Rs. 16), 110 (14), 120 (12). Peso: 1 gr. Stimoli a 60″ di intervallo; lunghezza della leva dell' ergometro: tratto AF cm. 12,5; da F all' attacco del muscolo: cm. 0,6. Numero delle contrazioni 121. Lavoro meccanico totale 170,4. Rapporto del lavoro meccanico totale con 1 gr. di muscolo: 431,37; con 1 cm. in lunghezza: 74,09; con 1 cmc. in volume: 284.

Il diagramma del lavoro è riassunto nella Tav. I a pag. 442.

Esperimento X. — Rana esculenta. Muscoli in avanzatissimo grado di degenerazione grassa. Quantità di Ph. istillata totale: grammi 0,0045; temperatura dell' ambiente + 12° C. Gastrocnemio: lunghezza: cm. 2,3; peso: gr. 0,304; volume: cmc. 0,6.

Rana curarizzata. Stimolazione diretta. Distanza iniziale del rocchetto secondario: 18. Spostamenti successivi alle stimolazioni 21 (16), 40 (14), 58 (12), 71 (10), 83 (6), 104 (4). Peso 1 gr. stimoli a 60″ di intervallo; lunghezza della leva dell' ergometro: come sopra. Numero delle contrazioni 107. Lavoro meccanico totale 150,6. Rapporto del lavoro meccanico totale con 1 gr. di muscolo: 392,19; con 1 cmc. 65,49; con 1 cmc. 251.

Esperimento XI. — Rana esculenta. Muscoli in notevole grado di degenerazione grassa. Quantità di Ph. istillata totale: gr. 0,004. Temperatura dell' ambiente + 12°5 C. Gastrocnemio: lunghezza: cm. 2,2; peso gr. 0,495; volume: cm. 0,6.

Rana curarizzata. Stimolazione diretta. Distanta iniziale del rocchetto: 18,5. Spostamenti successivi alle stimolazioni: 40 (a 16), 65 (14), 97 (12), 109 (10). Rocchetto. Peso 1 gr. Stimoli a 45″ di intervallo. Lunghezza della leva dell' ergometro: come sopra. Numero delle contrazioni 122. Lavoro meccanico totale 173,6. Rapporto del lavoro meccanico totale con 1 gr. di muscolo: 330,50; 1 cm. di muscolo: 78,90; 1 cmc. di muscolo: 289,23.

Esperimento XII. — Rana esculenta. Muscoli in notevole grado di degenerazione grassa. Quantità di Ph. istillata totale gr. 0,004. Temperatura dell' ambiente + 14°5 C. Gastrocnemio: lunghezza: centimetri 2,5; peso: gr. 0,487; volume: cmc. 0,5.

Rana non curarizzata. Stimolazione diretta. Distanza iniziale del

rocchetto : 17,8. Spostamenti successivi alle contrazioni 40 (16), 66 (12), 90 (10), 111 (8). Peso 1 gr. Stimoli a 60″ di intervallo. Dimensioni della leva dell' ergometro : come sopra. Numero delle contrazioni 96. Lavoro meccanico totale 186,3. Rapporto fra il lavoro meccanico totale e 1 gr. di muscolo : 384,54 ; 1 cm. di muscolo : 465,8 ; 1 cmc. di muscolo : 372,6.

Esperienza XIII. — Rana esculenta. Muscoli in avanzatissimo grado di degenerazione ; quantità di Ph. instillata totale gr. 0,004 ; temperatura dell' ambiente + 12°5 C, + 11° C. Gastrocnemio. Distanza iniziale del rocchetto : 18,5. Spostamenti successivi alle contrazioni : 30 (10), 45 (14), 68 (12), 88 (10), 103 (8), 110 (6). Stimoli a 45″ di intervallo.

Esperimento XIV. — Rana esculenta. Muscoli in avanzatissimo grado di degenerazione. Quantità totale di Ph. istillata gr. 0,0032 ; temperatura dell' ambiente + 14° C. Gastrocnemio. Distanza iniziale del rocchetto 17,9. Spostamenti successivi alle stimolazioni : 13 (16), 26 (14), 41 (12), 63 (10), 80 (8), 88 (6), 105 (4), 200 (2). Stimoli a 40″ d' intervallo.

Esperimento XV. — Rana esculenta. Muscoli in notevole grado di degenerazione. Quantità di Ph. istillata totale : 0,004. Temperatura dell'ambiente + 14° C. Distanza iniziale del rocchetto : 17,5. Spostamenti successivi alle stimolazioni : 60 (16), 99 (14), 103 (12), 110 (10). Stimoli a 45″ di intervallo.

Esperimento XVI. — Rana esculenta. Muscoli in notevole grado di degenerazione grassa. Quantità di Ph istillata totale : 0,005. Temperatura dell'ambiente + 12°5 C. Distanza iniziale del rocchetto 18,5. Spostamenti successivi alle stimolazioni 99 (16), 105 (14), 119 (12). Stimolazioni a 60″ di intervallo.

Esperimento XVII. Rana esculenta. Muscoli in lieve grado di degenerazione. Quantità di Ph. istillata totale : gr. 0,002. Temperatura dell' ambiente + 14° C. Distanza iniziale del rocchetto : 18,5. Spostamenti successivi alle stimolazioni 88 (16), 104 (14), 125 (12), 160 (10). Stimoli a 60″ di intervallo.

Esperimento XVIII. — Rana esculenta. Muscoli in lieve grado di degenerazione. Quantità di Ph. istillata totale : 0,004. Temperatura del ranaio 14,5. Distanza iniziale del rocchetto 17,7. Spostamenti successivi alle stimolazioni 80 (16), 99 (14), 100 (12). Stimoli a 30″ di intervallo.

Esperimento XIX. — Rana esculenta. Muscoli in lieve grado di degenerazione grassa. Quantità di Ph. istillata totale : gr. 0,005. Temperatura dell' ambiente + 13°2 C. Distanza iniziale del rocchetto a

18,2. Spostamenti successivi alle stimolazioni 67 (16), 85 (14), 101 (12), 110 (10). Stimoli a 25″ di intervallo.

Esperimento XX. — Rana esculenta. Muscoli in lieve grado di degenerazione. Quantità di Ph. istillata: 0,002. Temperatura dell' ambiente + 15°5. Distanza iniziale del rocchetto 18,9. Spostamenti successivi alle stimolazioni 84 (16), 100 (14), 125 (12). Stimoli a 40″ di intervallo.

Riassumo le esperienze nella tavola seguente. Le condizioni sperimentali non indicate sono identiche per tutte le prove.

TABELLA II.

Esperienza	Dimensioni del muscolo			Numero delle contraz.	Lavoro meccan. totale	Lavoro meccanico in rapporto con		
	lunghezza	peso	volume			1 cm.	1 grammo	1 cmc.
XIII	2. 5	0. 482	0. 6	116	165. 0	66	342. 34	275
XIV	2. 3	0. 465	0. 6	122	160. 4	69. 70	366. 45	267. 23
XV	2. 2	0. 465	0. 65	112	170. 3	76. 55	384. 74	283. 83
XVI	2. 3	0. 485	0. 6	120	176. 9	76. 92	364. 75	294. 83
XVII	2. 8	0. 479	0. 61	126	185. 5	66. 27	387. 26	304. 89
XVIII	2. 2	0. 470	0. 6	102	181. 9	82. 68	303. 19	301. 5
XIX	2. 2	0. 465	0. 6	129	188. 1	83. 22	400. 21	301. 8
XX	3. 1	0. 501	0. 65	133	203. 1	65. 68	405. 38	312. 6

Esaminiamo ora i diagrammi del lavoro prima per i muscoli normali, poi, per i muscoli degenerati. Nel diagramma del lavoro ottenuto nei muscoli normali, è notevole innanzi tutto che ad una prima discesa rapida succede una serie di elevazioni alquanto più basse che non le prime, ma tali che poi conservano per molto tempo un'altezza pressochè costante.

Infatti nell'esperimento I mentre in 28 contrazioni si sale da una elevazione di cm. 3,5 a una elevazione di cm. 4,2, occorrono 20 contrazioni per ridiscendere ad una elevazione di cm. 3,5 e 174 contrazioni per scendere fino alla inattività muscolare. Nell' esperi-

mento II, occorrono 25 contrazioni per salire da una elevazione di cm. 3,4 ad una elevazione di cm. 4,2; 35 contrazioni per ridiscendere a un sollevamento di cm. 3,4 e 148 contrazioni per scendere fino all'inattività muscolare.

Ho detto sopra per qual ragione e per che cautela sperimentale abbia raccolto diagrammi di lavoro e non curve di fatica. Ma poichè queste nel loro inizio, cioè quando non sia ancor cospicua la raccolta dei prodotti del catabolismo muscolare, possono rappresentare in certo modo anch'esse un diagramma di lavoro, così ho cercato anche se esista un rapporto fra i miei diagrammi e le curve del *Kronecker* e tra i miei diagrammi e le curve all'ergografo per un riguardo che dirò più innanzi.

Il *Kronecker* sperimentando su rane, usando stimoli massimali e pesi non superiori a 50 grammi, iscrivendo come ordinate a un'ascissa le altezze singole di sollevamento e congiungendo gli estremi superiori delle verticali equidistanti, ottenne complessivamente una linea retta. Chiamò differenza di fatica la differenza di altezza fra due ordinate vicine ed aggiunse che la differenza è una costante, che diminuisce progressivamente con l'aumentare dell'intervallo interposto fra stimolo e stimolo, e che resta costante per varii pesi purchè restino costanti gli intervalli fra stimolo e stimolo. Il *Kronecker* riassunse il fatto nella formula:

$$y^n = y^1 - nD$$

dove D è la differenza di fatica; y^1 la prima delle ordinate, y^n l'altezza di un'altra ordinata qualsiasi; n, il numero delle ordinate che precedono y^n.

Il *Tiegel*, sperimentando con stimoli deboli (stimolazioni sottomassimali) confermò i resultati del *Kronecker* aggiungendo che la differenza di fatica aumenta col diminuire dell'intensità dello stimolo.

Paragonando, i miei diagrammi con le curve ottenute con l'ergografo, è notevole la coincidenza del così detto fenomeno della scala.

Il fenomeno, osservato per primo dal *Fick* per i muscoli dello scheletro e dal *Bowditsch* per il muscolo cardiaco fu poi confermato dal *Waller*, dal *Carwallo* e dal *Weiss*, dal *Müller*, dal *Jen-*

sen, dallo *Stewart*, dalla *Joteyko*. Sulla esistenza del fatto non è dubbio. Dubbio è invece sulla interpretazione di esso. Restando al fenomeno nei muscoli esangui, il *Bowditsch* lo interpretò con l'ipotesi che vada scemando gradatamente la resistenza che deve vincere la contrazione.

Il *Richet* considerò il fenomeno come un fatto di addizione latente, il *Mosso* come un aumento di eccitabilità, quasi che il succedersi delle scosse serva al muscolo di massaggio, il *Broca* ed il *Richet* come una forma immediata di allenamento, il *Kokstmann* e lo *Schenck* come una diminuzione dell' interferenza fra i due processi contrattorio ed espansorio e per un maggiore allungamento di questo.

Senza entrare nell' interpretazione del fatto resta notevole la coincidenza tra i miei *diagrammi di lavoro* e le *curve di fatica;* il che del resto non ha dello strano quando si pensi, per le ragioni accennate, alla relativa rassomiglianza che esiste tra la prima parte di una *curva di fatica* e un *diagramma di lavoro.*

Passando al diagramma di lavoro ottenuto nei muscoli in degenerazione grassa, si rilevano i seguenti fatti: che esso è più basso e notevolmente più breve che nei muscoli normali, il che significa in altre parole che uguali restando l' intensità dello stimolo, il peso del carico e le dimensioni del muscolo, il muscolo degenerato eleva a volta a volta il peso di carica di un' altezza minore e che a parità di condizioni il muscolo leso non è capace che di un assai minor numero di contrazioni.

Così ad esempio, mentre nei diagrammi di rane normali si possono avere sollevamenti massimi di cm. 4; 4,1; 4,2 (*Esperimenti I,* sollevamenti 22-34; *Esperimento II*, sollevamenti 23-36) nei diagrammi di muscoli degenerati i sollevamenti massimi non si elevano al disopra di cm. 3,4; 3,5; 3,6 (*Esperimento IX*, sollevamento 7; *Esperimento X*, sollevamenti 4-11); che mentre i muscoli normali danno una media di 215 sollevamenti (massimo: 248 *Esperimento IV;* minimo: 212, *Esperimento I*) i muscoli degenerati danno una media di 114 sollevamenti (massimo: 133, *Esperimento XIX;* minimo: 96, *Esperimento XII*); che mentre i muscoli normali danno una media di lavoro totale di gr. cm. 458,8 (massimo: 486,5. *Esperimento IV;* minimo: 431,2. *Esperimento II*)

i muscoli degenerati danno una media solamente di 176,8 (massimo 203,1, *Esperimento XX*, minimo 150.6, *Esperimento X*) ed infine che rapportando il lavoro meccanico totale a 1 gr. in peso a 1 cm. in lunghezza a 1 cmc. in volume di massa muscolare, si ottengono i seguenti resultati :

TABELLA III.

Lavoro totale calcolato per		Muscoli normali	Muscoli degenerati
1 gr.	massimo	1180. 87	431. 37
	minimo	978. 22	303. 19
	media	1084. 54	307. 28
1 cm.	massimo	215. 87	83. 22
	minimo	184. 08	65. 49
	media	119. 97	74. 36
1 cmc.	massimo	907. 69	289. 23
	minimo	718. 66	251
	media	813. 17	270. 11

Altri due fatti costantemente evidenti per i muscoli degenerati è una maggiore irregolarità nell'ampiezza dei sollevamenti singoli, la mancanza e la minor durata nei diagrammi del lavoro del fenomeno della scala.

Il primo fatto assume talvolta un valore considerevole. Mentre nei muscoli normali le differenze massime fra un sollevamento e l'altro, quale che sia la porzione del diagramma, non oltrepassa 2-3 mm. *Esperimento I*, elevazioni: 1.2 ; 5,6 ; 6,7 ; 7,8. *Esperimento II*, elevazioni: 1,2 : 6,7 : 8,9 ; 15,16 ; 18,19 : 31,32 ;

39,40 ecc.) nei muscoli degenerati queste differenze possono raggiungere qualche volta 5, 9, 12, 14 mm. (*Esperimento IX*, elevazioni: 1,2; 3,4; 4,5; 7,8; 11,12; *Esperimento X*, elevazioni: 16,17).

Il fenomeno della scala che nei muscoli normali si estende per 27,28 sollevamenti (*Esperimento I* dal sollevamento 1 al 28; *Esperimento II*, dal sollevamento 1 al 27) nei muscoli degenerati o manca (*Esperimenti XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII*) o interessa solamente 7,8 sollevamenti (*Esperimento X* dal sollevamento 1 al sollevamento 7, *Esperimento XI* dal sollevamento 1 al sollevamento 8).

I due fatti sono evidentemente la ripercussione nel campo del lavoro meccanico di quello che ho già mostrato in ricerche antecedenti sulla soglia dell'eccitazione ed il fenomeno della scala pure in muscoli in degenerazione grassa.

Dal che giunsi alla conclusione: 1° che mentre nel muscolo normale a stimolazioni successive identiche purchè fatte a sufficienti intervalli corrispondono costantemente scosse uguali per ampiezza e per forma, nei muscoli degenerati, a stimolazioni successive identiche rispondono saltuariamente scosse di ampiezza e di forma diversa. 2° che mentre nei muscoli normali la ripetizione fatta a brevi intervalli di una identica stimolazione provoca un aumento di eccitabilità, il che si esplica nel tracciato col fenomeno della scala, nei muscoli degenerati, ciò non avviene. Qualche volta anzi si può avere precisamente il fenomeno opposto. Col ripetersi degli stimoli le singole scosse si fanno sempre più brevi. 3° da questo appare che mentre nel muscolo normale l'eccitabilità persiste con una notevole costanza di grado, nei muscoli degenerati, invece, essa oscilla saltuariamente entro limiti assai ampi.

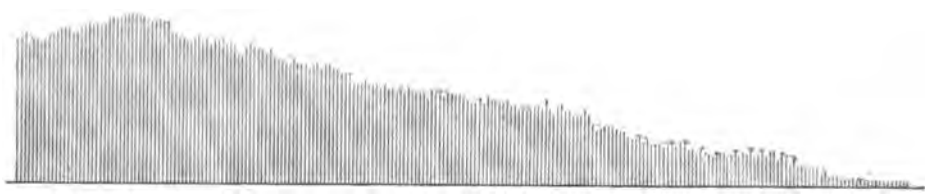
Resta dunque come più inerente al lavoro meccanico il doppio fatto fondamentale: minore ampiezza dei sollevamenti singoli — minor numero dei sollevamenti possibili. Onde il fatto complessivo della minor quantità di lavoro meccanico.

La diminuzione del *lavoro meccanico* raggiunge estremi considerevoli. La tabella III che riassume il fatto rapportandolo singolarmente all'unità di lunghezza, di peso, di volume del muscolo normale e del degenerato, dimostra il fatto chiaramente.

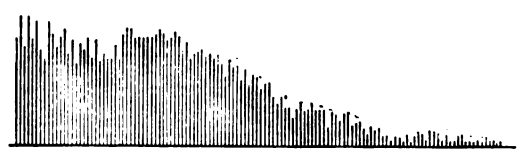
Mentre 1 cm. di muscolo normale può dare 119,97 gr. cm. di lavoro meccanico, 1 cm. di muscolo degenerato dà solamente 74,36; mentre 1 gr. di muscolo normale può dare 1084,54 di lavoro meccanico, 1 gr. di muscolo degenerato dà solamente 367,28; mentre 1 cmc. di muscolo normale può dare 813,17 gr. cm. di *lavoro meccanico*, il muscolo degerato dà solamente 270,11.

Ma da che può dipendere questa diminuita capacità del muscolo al lavoro meccanico?

Le cagioni possono esser diverse: la distruzione di elementi contrattili, la insufficienza dei materiali di consumo, la maggiore difficoltà del restauro; e su di questo ritornerò. Intanto, riassumo la seconda parte della ricerche e riporto nei due schemi seguenti i diagrammi di lavoro di un muscolo normale e di un muscolo degenerato.



I. Diagramma del lavoro di un muscolo normale (ergometro; peso = 1 gr.; altezze dei sollevamenti in cm. — *Curva rimpicciolita della metà*). *Esperimento I.*



II. Diagramma del lavoro di un muscolo in degenerazione grassa. (Condizioni sperimentali come sopra). *Esperimento IX.*

* * *

Intorno all' altra proprietà meccanica dei muscoli che in un precedente lavoro ho chiamato *potenza del muscolo*, ho condotto le seguenti ricerche:

Ho misurato comparativamente in muscoli normali e in degenerati la superficie integrale della curva tetanica (usando per ogni

esperimento pesi e stimoli similari e condizioni per quanto è possibile identiche nel processo dell'esperimento) sulla formula:

$$(1) \qquad S = \frac{h}{2} \{ y_1 + 2 (y_2 + y_3 + y_4 \ldots\ldots y_n) + y_{n+1} \}$$

avvertendo che nel mio caso poichè il tetanogramma interseca l'ascissa in due punti (inizio e termine del tetanogramma) y_1 e y_{n+1} essendo $= 0$, la formula (1) va modificata in:

$$(2) \qquad S = h (y_2 + y_3 \ldots\ldots + y_n).$$

Gli esperimenti furono fatti così: ad un muscolo gastrocnemio veniva applicata una leva miografica (leva di *secondo grado*). Ad una certa distanza dal fulcro era connesso il tendine del gastrocnemio ed il peso da sollevare. Questo fu sempre di 50 grammi.

In questo modo tutte le ordinate, per ogni singolo tetanogramma, e perciò, complessivamente, il valore della superficie integrale, erano moltiplicate per il rapporto fra la lunghezza totale della leva (dalla punta al fulcro cm. 16.8) e la lunghezza della porzione di questa compresa tra il fulcro e l'attacco del peso e del muscolo (cm. 1.5). In tal modo potevo ottenere la vera superficie integrale della contrazione. L'uso della leva era necessario per il fatto che a mano a mano che si procede nell'ordine dei tetanogrammi, la superficie integrale iscritta nella curva scende a valori via via così bassi che ne sarebbe impossibile la comparazione con il metodo grafico diretto.

La stimolazione veniva fatta ai due capi muscolari con gli indotti di una slitta normale. La distanza del rocchetto secondario era normalmente a 18.5. I tetanogrammi erano presi dopo ugual tempo di riposo (5′ fra il 1° e il 2°; 10′ fra il 2° e il 3°; 15′ fra il 3° e il 4°; 20′ rispettivamente: fra il 4° e il 5°; fra il 5° e il 6°; fra il 6° e il 7°).

Prima dell'esperimento, determinavo la lunghezza, il peso e il volume del muscolo. La quantità che ho chiamato: *potenza del muscolo* sono state riportate singolarmente a questa unità di misura.

Tutte le cifre sono state divise per 100 a fine di renderle più semplici e conseguentemente più dimostrative.

TABELLA IV.

Esperimento	Potenza del muscolo			
	Totale	in rapporto con		
		1 cm.	1 gr.	1 cmc.
I. tetano 1	70	25	156	117
» 2	35	12	78	58
» 3	14	5	32	24
» 4	12	4	27	20
» 5	9	3	21	15
» 6	3	3	8	6
» 7	2	0. 8	5	3
II. tetano 1	60	20	129	100
» 2	30	10	65	50
» 3	14	4	31	24
» 4	12	4	26	20
» 5	5	1	11	8
» 6	3	1	6	5
III. tetano 1	68	24	158	114
» 2	28	10	67	46
» 3	17	6	41	29
» 4	13	4	31	22
» 5	4	1	10	7
» 6	3	1	7	5
» 7	2	0. 7	5	3
IV. tetano 1	67	23	145	102
» 2	36	12	75	60
» 3	14	4	31	23
» 4	9	3	21	16
» 5	5	1	11	8
» 6	3	1	6	5
» 7	2	0. 7	4	3
V. tetano 1	67	22	142	112
» 2	31	10	66	52
» 3	19	6	40	32
» 4	14	4	29	23
» 5	4	1	10	8
» 6	3	1	6	5
VI. tetano 1	82	26	169	137
» 2	36	12	74	60
» 3	17	5	34	29
» 4	11	3	22	18
» 5	5	1	11	8
» 6	3	1	7	6

Esperimenti I, II, III, IV, V, VI. — Riassunto dei calcoli.

Esaminando i resultati delle esperienze, risulta innanzi tutto che a parità di condizioni la *potenza muscolare* nel primo tetanogramma oscilla per ogni esperimento entro limiti abbastanza vicini per unità di muscolo similari. Cioè: con una media di 23 massimo 26 (Esp. VI): minimo 20 (Esp. II) per 1 cm. di lunghezza di muscolo; con una media di 149 (massimo 169 (VI); minimo 129 (II)) per 1 gr. di massa muscolare; con una media di 118 (massimo 137 (VI): minimo 101 (II) per 1 cmc. di volume muscolare.

Altrettanto dicasi rispettivamente per il 2°, 3°, 4°, 5°, 6°, 7° tetanogramma le cui quote sono riassunte qui sotto:

TABELLA V.

Per 1 cm.....	11	5	3.5	2	2	0.75
Per 1 gr.	72	36	26	13	7	4.5
Per 1 cmc.....	53	26	19	11	5.5	3
Tetano	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII.

Ma l'esame della tabella suggerisce un' altra considerazione e cioè che man mano che si procede nella serie successiva dei tetani le superfici integrali delle curve diminuiscono considerevolmente, sebbene non in modo uniforme e indipendentemente dalla durata dei periodi di riposo interposti fra tetano e tetano.

Ma la differenza fra le superfici integrali di due tetanogrammi successivi oltre che rappresentare la diminuzione della potenza muscolare, è anche un indice dell' esaurimento del muscolo e della diminuita capacità di questo al restauro.

Per i muscoli degenerati ho ottenuto:

Esperienza VII. — Rana esculenta con muscoli in degenerazione grassa di grado considerevole. Quantità totate di Ph. istillata 0,0032 grammi. Condizioni sperimentali come sopra, per le rane normali.

Esperimenti VIII, XII, XIII, XIV, XVII. — Rane come sopra. Muscoli in considerevole grado di degenerazione. Quantità totale di Ph. inoculata rispettivamente gr. 0,0045 (VIII); 0,0032 (XII); 0,0025 (XIII); 0,0020 (XIV); 0,0030 (XVII).

Riassunto dei calcoli:

TABELLA VI.

Esperimento	Potenza muscolare			
	Totale	in rapporto a		
		1 cm.	1 gr.	1 cmc.
VII. tetano 1...	15	5	32	25
» 2...	1	0. 6	3	2
VIII. tetano 1...	14	5	31	24
» 2...	1	0. 6	3	2
XII. tetano 1...	15	5	33	25
» 2...	1	0. 6	3	2
XIII. tetano 1...	16	6	32	24
XIV. tetano 1...	14	5	33	24
» 2...	1	0. 6	3	2
XVII. tetano 1...	13	4	30	23
» 2...	0. 5	0. 3	2	1

Esperimenti IX, X, XI, XV, XVI. — Rane come sopra. Muscoli in degenerazione grassa. Quantità totale di Ph. inoculata, rispettivamente: grammi 0,0032 (IX); 0,0045 (X); 0,0022 (XI); 0,0030 (XV); 0,0030 (XVI).

Riassunto dei calcoli:

TABELLA VII.

Esperimento	Potenza muscolare			
	Totale	in rapporto a		
		1. cm.	1 gr.	1 cmc.
IX. tetano 1...	31	11	62	50
» 2...	14	5	31	26
» 3. .	9	3	20	10
X. tetano 1..	29	10	61	50
» 2..	13	4	30	25
» 3...	7	2	12	8
XI. tetano 1..	19	7	3	2
» 2..	12	3	15	9
» 3 ..	6	2	12	8
XV. tetano 1...	17	5	31	25
» 2 ..	12	3	20	10
» 3. .	3	1	5	3
» 4...	0. 5	0. 3	2	1
XVI. tetano 1..	19	7	3	2
» 2..	12	3	15	9
» 3...	1	0. 6	4	2

Anche nei muscoli in degenerazione grassa esiste, dunque, una certa proporzione fra le *potenze muscolari* del primo tetanogramma. Ma nelle tabelle sperimentali sono stati muscoli che hanno reagito a 3-4 tetani successivi (IX, X, XI, XV, XVI) ed altri che hanno

reagito o soltanto ad uno (XIV) o soltanto a due (VII VIII, XII, XIII, XIV, XVII). Il fatto è in dipendenza probabilmente col grado raggiunto dalla degenerazione, onde comprendendo in un primo gruppo i muscoli capaci sino al 3°-4° tetano e in un secondo i muscoli esauriti già dopo il primo o il secondo, risulta che i muscoli del primo gruppo danno al primo tetano una *potenza muscolare* compresa tra un massimo di 31 (IX) ed un minimo di 17 (XV) (media 24) mentre i muscoli del secondo gruppo danno al primo tetano una *potenza* compresa fra 16 (XIII) e 14 (XIV) (media 15).

Nei muscoli del primo e del secondo gruppo esiste, poi, come per i muscoli normali una decrescenza progressiva delle quote della *potenza* a mano a mano che si avanza nella successione dei tetanogrammi.

Riassumo in questa tabella le medie calcolate per le singole potenze.

TABELLA VIII.

Tetano	per 1 cm.	per 1 gr.	per 1 cmc.
I.	7	46	26
II.	2	15	13
III.	1.5	12	6
IV.	0.3	2	1

Si noti che nei muscoli degenerati i riposi fra un tetano e l'altro sono stati i medesimi che per i muscoli normali.

Onde, in fine, passo al confronto tra muscoli normali e degenerati.

Nelle mie ricerche anteriori sulla funzione dei muscoli degenerati, già conclusi riferendomi al tetano, che la elevazione massima dei tetanogrammi è molto minore nei muscoli degenerati di quello che sia nei normali e che il tempo necessario per il ritorno all'ascissa è nel muscolo degenerato assai più lungo che nel normale.

E riferendomi alla fatica conclusi che un tempo di riposo che è sufficiente per un muscolo normale perchè la provocazione di una seconda fatica non risenta della precedente, non è, invece, sufficiente più quando il muscolo sia degenerato.

In queste mie ricerche presenti è indirettamente una conferma del fatto.

Ma torno al confronto dei tetanogrammi dei muscoli normali e dei degenerati.

Il primo fatto dunque è questo: che per il muscolo degenerato la *potenza muscolare* è, a parità di condizioni ed a muscolo appena staccato, assai minore che per il muscolo sano. Mentre, infatti, la *potenza muscolare* è nella curva del primo tetano: 70 per il muscolo normale; per il muscolo degenerato raggiunge appena 23.

Nei muscoli degenerati come nei normali la *potenza muscolare* è nel secondo tetano minore che nel primo; ma fatto il confronto della differenza, risulta che questa è assai maggiore nei muscoli degenerati che nei normali.

Infatti, mentre nei muscoli normali la *potenza* del primo tetano è 70 e quella del secondo 32, con una decrescenza di circa la metà, nei muscoli degenerati le due quote sono rispettivamente: 15 e 1, cioè la *potenza* del secondo tetano è $^1/_{15}$ di quella del primo.

E ragguagliando, in fine, nella loro somma le *potenze muscolari* di tutti quanti i tetanogrammi, mentre i muscoli normali danno una media di 141 i muscoli degenerati danno appena 15, cioè circa $^1/_{10}$ della *potenza muscolare* normale.

* * *

Stabilito che nel muscolo degenerato le condizioni necessarie al lavoro sono diminuite nella maniera indicata dalle cifre sopra riportate per il *lavoro meccanico* e per la *potenza del muscolo*, rimarrebbe ora la interpretazione del fatto.

Quali possono essere le cagioni per cui nel muscolo degenerato diminuisce in così alto grado il *lavoro meccanico* e la *potenza del muscolo?*

I fattori che si devono considerare sono i seguenti:

1) una diminuzione in numero degli elementi contrattili ancora capaci di funzionare;

2) una diminuzione della capacità di funzione nei singoli elementi muscolari contrattili;

3) una diminuzione nella quantità dei materiali anabolici contenuti nel muscolo;

4) una diminuita capacità del muscolo ad utilizzare questi materiali;

5) una diminuita capacità muscolare al restauro cioè a quel complesso di processi anabolici che ripristinano la funzionalità muscolare.

In appoggio dei due primi fattori sta già il fatto osservato da me nelle ricerche anteriori più volte citate, che il tetanogramma di un muscolo degenerato non raggiunge mai nella sua elevazione massima la elevazione di un tetanogramma normale.

Per valutare meglio il primo fattore occorre tener conto principalmente delle lesioni anatomiche del muscolo degenerato, e tornerò sull' argomento pubblicando il resultato di ricerche in corso. Per valutare meglio il secondo bisognerebbe anzi tutto risolvere la questione se la deformazione contrattile degli elementi muscolari sia sempre massimale o no.

Non entro nella questione così intimamente legata col meccanesimo intrinseco della deformazione dei dischi, della quale mi sono incidentalmente occupato in ricerche anteriori sulla durata del *tempo di eccitazione latente* nei muscoli degenerati, concludendone che probabilmente il processo degenerativo rende più lenti e più difficili quegli scambi fra sarcoplasma e dischi, onde risulta la deformazione di questi e conseguentemente la contrazione.

Vero è che in organismi monocellulari (per esempio, nelle amebe) la degenerazione induce di norma una diminuzione delle capacità funzionali anche per riguardo alla contrattilità. Ma bisogna tener conto della enorme differenza di dimensioni tra la massa di uno di questi organismi e la massa di un elemento muscolare e della possibilità che nel muscolo degenerato si alteri e rompa un certo numero di dischi o, secondo l' ipotesi del *Galeotti*, che diminuisca la permeabilità delle singole pareti di essi, onde sarebbero

impossibili le variazioni del potenziale elettrico e la tensione superficiale del disco.

Non si deve, pertanto, escludere che a diminuire complessivamente la funzione dei muscoli degenerati non possano entrare, ciascuno per sè, i due fattori sopra indicati.

Il terzo ed il quarto fattore possono avere un argomento in appoggio nel fatto che, a parità di condizioni, il primo tetano di un muscolo degenerato dura assai meno che il tetano omologo ottenuto su un muscolo normale. Mentre il quinto fattore può, a sua volta, ottenere un considerevole argomento in conferma nel fatto che la differenza fra la *potenza* di due tetanogrammi successivi è assai maggiore nel muscolo normale, pur lasciando intercorrere fra tetano e tetano in ambedue i casi lo stesso riposo.

Solamente va bene avvertito che in tal caso il restauro muscolare deve essere interpretato in un senso assai lato, cioè tanto nel complesso dei fatti anabolici che nel complesso dalle eliminazioni dei prodotti del catabolismo.

Appunti bibliografici.

BERNSTEIN, Ueber die Arbeitsleistung der Muskeln. (Arch. für Physiol., 1880); Die Energie des Muskels als Oberflächeenergie. (Pflüger's A., 1901).

BIEDERMANN, Elektrophysiologie. Jena, Fischer, 1895.

BROCA, Les transformations d'énergie dans l'organisme. (Congrès internat. de physique. Paris, 1900).

BRODIE, The work of muscle. (Journal of Physiol., 1894-1895).

CHAUVEAU, La dépense énergétique respectivement engagée dans le travail positif et le travail négatif des muscles. (C. R. de la Soc. de Biol., 1896; La lois de l'équivalence dans les transformations de la force chez les animaux. (C. R. de la Soc. de Biol., 1896).

ENGELMANN, Ueber den Ursprung der Muskelkraft. Leipzig, Engelmann, 1893.

FICK, Untersuchungen ueber Muskelarbeit. Basel, 1867.

FEUERSTEIN, Zur Lehre von der absoluten Muskelkraft (Pflüger's A., 1888).

GAD, Einige Grundgesetze des Energienumsatzes im thätigen Muskel. (Ber. der Preuss. Acad., 1893).

GALEOTTI, Ricerche di elettrofisiologia secondo i criteri dell' elettrochimica. (Zeitschr. für allgem. Pathol., 1906).

GUERRINI, Sulla funzione dei muscoli degenerati (I^a nota: tetano, fatica, soglia dell' eccitazione). Sperimentale, 1905.

—— (II^a nota: tempo dell' eccitazione latente). Sperimentale, 1905.

HEIDENHEIN, Mechanische Leistung. Leipzig, 1864.

HENRY, Sur le travail statique du muscle. (C. R. de la Soc. de Biologie, 1903).

HERZEN, L'activité musculaire et l'équivalence des forces. (Revue scient., 1887).

IMBERT, Sur le mécanisme de la contraction musculaire. (C. R. de la Soc. de Biol. 1895); Le mécanisme de la contraction musculaire déduit de la considération des forces de tension superficielle. (Arch. de Physiol. norm. et pathol. 1897).

KEISER, Zur Analyse der Zuckungskurve des quergestreiften Muskels. (Zeitschr. für Biol. 1896); Untersuchungen ueber die Natur der bei der Contraction des quergestreifen Muskels wirksamen Kräfte. (Zeitschr. für Biol., 1896); Untersuchungen ueber den Ursprung der Muskelkraft. (Zeitschr. für Biol., 1898).

KRIES (VON), Untersuchungen zur Mechanik des quergestreiften Muskels. (Arch. f. physiol., 1895).

ROSENTHAL, Ueber die Arbeitsleistung der Muskeln. (Arch. für Physiol., 1880).

RENDICONTI

DELLE

ADUNANZE DELL' ACCADEMIA MEDICO-FISICA FIORENTINA

Resoconto sommario delle sedute.

Adunanza pubblica del dì 10 Maggio 1906.

Presiede il Prof. G. BUFALINI, *Vice-Presidente.*

Sono presenti i Soci: BANCHI, BURCI, BUFALINI, CHIARUGI, FILIPPI, GIUNTOLI, LENZI, LIVINI, OREFICI, PIERAGNOLI, ROSSI, SCHUPFER, TADDEI.

Filippi dott. E. — *Modificazioni del ricambio per azione del cloruro di Bario.*

Accurate ricerche sulle modificazioni del ricambio per opera degli elementi che fanno parte del sotto gruppo del 2° periodo di *Mendelejeff* non esistono o sono scarse: nulla esiste, a mia conoscenza, relativamente al bario che da alcuni medici sarebbe oggi consigliato nella cura delle malattie cardiache e di cui qualche tempo fa ebbi l'onore di riferire all'Accademia circa appunto questa azione sul cuore.

Oggi renderò conto di alcune ricerche da poco tempo incominciate e quindi incomplete; ma credo di poterle comunicare perchè il resultato ottenuto mi sembra molto dimostrativo e perchè, fino ad un certo punto, si accorda con quello che, soltanto in ipotesi, era stato affermato da antichi osservatori.

Per lo studio del ricambio mi sono valso del coniglio, animale che si presta molto bene a questo genere di studii e che non risente nessun danno dalla più o meno lunga permanenza nella gabbia: inoltre è molto facile lavorare sulle feci di questi animali. La razione co-

stantemente adoperata fu la seguente: carote gr. 200, avena gr. 100: fu sempre tenuto calcolo di quella parte che per avventura non venisse completamente consumata.

Quanto ai metodi adoperati poco è da dire: mi sono valso di tutti i metodi ormai classici o di quelli recenti ma già ben noti agli studiosi: tutti vennero applicati con quella scrupolosa esattezza che insegna la pratica di laboratorio ormai lunga.

In questo ricambio ho determinato il *cloro* tanto nelle orine quanto nelle feci col metodo *Wolhard-Solkowshi;* l'*anidride fosforica* con quello di *Nevbaner* e lo *solfo* sia *acido* sia *neutro* col *Sallkowski* e *Reale*. Quanto all'*azoto* oltre a quello *totale*, tanto nelle feci, quanto nelle urine *(Kyeldahl-Wilfarth-Argutinski)* ho determinato l'*azoto ureico* col *metodo di Schöndorff* che consiste nel trattare l'orina con la miscela fosfowolframica di *Pfaundler :* dopo sedimentazione e filtrazione, con ossido idrato di calcio si porta sino ad alcalinità, si filtra, e il filtrato, fortemente acidificato con acido fosforico, viene portato a secco e quindi ripreso con acqua eppoi con soda, e distillato col solito processo del *Kjeldahl*. In questa maniera si hanno valori molto più esatti che non dosando l'urea coll'ipobromito. Determinai pure l'*azoto degli amidoacidi* (e di altre sostanze come la creatina, l'indossile, scatossile, allantoina, acido ossiproteinico) servendomi della miscela di *Pfaundler* già rammentata. Calcolai finalmente l'*azoto precipitabile,* per differenza. Così, oltre ad avere un completo bilancio, potevo anche vedere quali erano le giornaliere oscillazioni delle varie categorie dell'azoto e dello zolfo le quali più da vicino mi interessavano.

I fatti degni di nota osservati durante e dopo 4 giorni di somministrazione con dose piuttosto elevata di cloruro di bario (1 centigrammo per kgr. d'animale) furono i seguenti:

1° Il *cloro* delle orine ha un lieve rialzo durante l'avvelenamento; eguale rialzo, ma più marcato e durevole, si osserva nel *cloro* fecale.

2° *L'anidride fosforica* diminuisce notevolmente nelle orine, cresce invece, ma soltanto di poco, nelle feci: questo rialzo coincide con fenomeni di abbattimento e di disappetenza dell'animale: il coniglio difatti in questo terzo giorno stava accovacciato come se fosse stanco, eseguiva torpidamente dei movimenti se veniva sospinto ad eseguirli, e lasciò quasi la metà della avena e un terzo della sua razione in carote.

3° Lo *solfo* cresce notevolmente tanto nelle feci quanto nelle orine: se però ci fermiamo ad osservare quali rapporti corrano tra lo

solfo acido e lo solfo neutro delle orine, vediamo notevolmente aumentato il primo e quasi stazionario il secondo: altro fatto notevole è il seguente: l'aumento è dovuto quasi esclusivamente allo solfo preformato, mentre lo solfo accoppiato ha soltanto un lievissimo aumento.

4° Ma ben più importante è osservare la curva delle varie specie di *azoto*. L'*azoto totale* orinario mostra un notevolissimo aumento a cui corrisponde un abbassamento non meno notevole dell'azoto fecale. Possiamo anzi affermare che di quanto l'uno cresce, di tanto diminuisce l'altro. L'*azoto ureico* ha delle oscillazioni molto notevoli ma può dirsi che sia in lieve aumento; l'*azoto degli amidoacidi* invece ha una progressiva diminuzione che si protrae anche dopo che si cessano le iniezioni di cloruro di bario.

Questi essendo i fatti osservati, bisognerebbe darne una spiegazione, ma in questa comunicazione non credo di dovere tanto insistere su questo punto, non avendo fatto che un solo bilancio completo: tuttavia, se altre esperienze confermeranno i resultati sino ad ora ottenuti, resterebbe dimostrato che il bario è un veleno che provoca alterazioni del ricambio molto notevoli. Infatti per opera di esso l'anidride fosforica diminuisce notevolmente, mentre lo solfo aumenta. Ma questo aumento dello solfo (aumento tutto a carico dello solfo acido) è da riguardarsi come un indice di aumentate ossidazioni organiche? In questo caso credo di no: difatti ossevando il rapporto che passa tra lo solfo preformato e lo solfo accoppiato, si può agevolmente scorgere che scarsissima è la quantità dell'accoppiato: il che vuol dire (se non erro) che una parte del bario circolando si unisce ai solfati dell'organismo. Ecco come una antica ipotesí troverebbe conferma in queste esperienze: gli antichi dicevano (*Gmelin* p. es.) che il bario uccideva perchè nell'organismo si formavano dei solfati insolubili che andavano poi a produrre emboli e infarti nel polmone. L'ipotesi era sbagliata, ossia falso era questo meccanismo di morte; ma che una parte del bario, circolàndo, si unisca all'acido solforico non mi sembra da escludersi: tanto più che per le feci si elimina una quantità di solfo molto superiore alla normale: il che indicherebbe che quei solfati insolubili che non trovano la loro via di scarico per le orine, la trovano per le feci.

Per le orine si osserva anche un aumento della eliminazione del cloro: difatti, sia che si ammetta che una parte del cloruro di bario si elimini immodificata, sia che si ammetta che così si elimini quella parte di cloro che era combinata col sale di bario iniettato, non poteva mancare questo aumento.

Ben più difficile è invece interpretare le oscillazioni dell'azoto. Se

si considera però che il bario è un veleno muscolare per alcuni prevalentemente, per altri assolutamente (io sarei in questa categoria), si capisce come la curva della eliminazione dell'azoto deve crescere.

L'aumento dell'azoto fecale non è contrario all'ammettere nel bario una proprietà catabolica: dimostra soltanto che l'animale, fin dove può, cerca di riparare alle perdite di azoto, coll'utilizzare in maggior misura gli alimenti che gli vengono forniti. Già da altri per altre sostanze è stata osservata questa compensazione.

Queste conclusioni io per il primo le giudico premature; ma se le esperienze che ho in corso le confermeranno, avremo molti argomenti di più per sostenere le velenosità del bario che è un veleno catabolico molto più forte di quello che comunemente non si creda.

Beccari Nello, studente di medicina, presenta varii preparati relativi ad alcune sue ricerche sulle fibre del *Mauthner*, da lui eseguite nell'Istituto Anatomico di Firenze.

1. *Preparati di Salamandrina perspicillata.*

Con essi egli dimostra la presenza costante in questo animale delle due fibre del *Mauthner,* sia nelle larve, sia nell'adulto, contrariamente a ciò che era stato asserito dal *Kölliker,* che cioè tali fibre mancassero in questo amfibio.

Dimostra pure la cellula di origine di tali fibre. Asserisce che, avendo voluto determinare a quale stadio della vita larvale le cellule di origine di queste fibre compariscono, ha potuto vedere che solo quando la larva ha raggiunto la lunghezza di 9 mm. ed è capace di eseguire rapidi movimenti caudali di proiezione quando venga estratta dall'involucro gelatinoso nel quale ancora si trova, si riesce a distinguere una cellula che, per la sua posizione e per il volume assai maggiore di quello delle altre cellule circostanti, con molta verosimiglianza deve ritenersi la cellula di origine delle fibre del *Mauthner*. Nella larva appena uscita dall'involucro gelatinoso, egli ha riscontrato la cellula bene individualizzata; tanto in questo stadio però quanto in quello antecedente, non è riuscito a distinguere la fibra relativa, ciò che è solo possibile in stadii più avanzati.

2. *Preparati di avanotti di Trota* (*S. Fario* e *S. irideus*).

Egli spiega come tali preparati siano stati ottenuti col metodo del *Cayal* al nitrato d'argento, e come egli fosse indotto a tentare questo metodo dall'aver notato in un recente lavoro del *Tagliani* che i metodi della impregnazione argentea avevano sempre dato risultati deficienti in questo genere di ricerche.

La limpidezza dei preparati che egli presenta dimostra come questo metodo si presti bene per tali studii.

Egli fa vedere l' incrocio delle due fibre del *Mauthner;* le collaterali che dalle fibre si dipartono nel midollo spinale; la cellula di origine col grosso dendrita che si inoltra fra i fasci di fibre del nervo acustico penetrati nella oblongata.

Fa notare che tali particolarità erano già state vedute anche con altre colorazioni, ma che egli crede che col metodo adottato si potranno stabilire con più precisione i complicati rapporti che la cellula di origine della fibre del *Mauthner* contrae nella oblongata.

Il Vice-Segretario degli Atti
L. LENZI.

Adunanza pubblica del dì 17 Maggio 1906.

Presiede il Prof. G. MYA, *Presidente.*

Sono presenti i Soci: AZZURRINI, BANCHI, COCCHI, FRANCIONI, GIUNTOLI, LENZI, MARCHETTI O., MYA, PELLEGRINI, PICCHI, PIERACCINI, RADAELI, ROSSI, TADDEI.

Dott. Bargigli. — *Di un singolarissimo caso di ittiosi cornea.*

« L'O. presenta un caso di *ittiosi cornea* di grado eccezionalmente avanzato, nella persona del bambino A. T., di 28 mesi, da Castiglion Fiorentino. Non può finora riferire alcun dato anamnestico nè clinico essendo il bambino stato ammesso nella clinica solo il giorno prima. Solo gli consta esser la malattia comparsa qualche mese dopo la nascita.

Il direttore della Clinica dermo-sifilopatica, che incaricò l'O. dello studio del caso, desidera tuttavia che il bambino sia oggi stesso presentato, perchè, come agevolmente s'intende, il trattamento eliminerà facilmente le caratteristiche della malattia ».

Leoncini dott. Francesco. — *Sull'origine intestinale dell'antracosi polmonare.*

L'O. vuole oggi semplicemente presentare all'Assemblea un pezzo anatomico che gli sembra non privo d'interesse. Si tratta dell'apparato respiratorio di un coniglio, ove in entrambi i polmoni si osserva una marcata pigmentazione nerastra. Questa antracosi è stata ottenuta

sperimentalmente, ma la particolarità del caso sta in ciò, che la deposizione del pigmento nel parenchima polmonare non è dovuto all'inalazione del pigmento stesso dalle vie aeree, ma all'assorbimento di esso per parte della superficie mucosa gastro-intestinale.

È stata sino ad ora opinione concorde che l'antracosi polmonare, e le pneumoconiosi in genere, dipendesse esclusivamente dalle polveri inalate coll'aria respirata. Solo alcuni anni addietro il *Villaret* emise l'ipotesi che tali polveri potessero giungere al polmone per via ematica o linfatica, penetrando attraverso le pareti intestinali dopo essere state ingerite cogli alimenti o con la saliva: ma tale ipotesi fu da altri criticata e presto passò in dimenticanza.

Però recentissimamente la questione di una possibile origine gastro-intestinale dell'antracosi polmonare è stata ripresa in esame e fatta oggetto di studio da due autori francesi *Vansteemberg* e *Grysez* nel laboratorio del *Calmette*, e i resultati delle loro ricerche confermerebbero l'ipotesi del *Villaret*.

Infatti essi, sperimentando nelle cavie, hanno osservato che iniettando del pulviscolo carbonioso o del carminio nel peritoneo degli animali, o introducendolo nello stomaco sia direttamente con la sonda, sia commisto agli alimenti, il pigmento va a depositarsi nel polmone e nelle ghiandole peribronchiali, rispettando le ghiandole mesenteriche, se l'animale è adulto, mentre è in queste trattenuto se l'animale é giovane.

Per consiglio del prof. *Banti*, l'O. ha ripetuto le esperienze dei due autori ora ricordati onde constatare se il fatto dell'assorbimento del pigmento da parte della mucosa dello stomaco e dell'intestino e della deposizione successiva nel polmone realmente si verificasse. Anche l'O. ha usato per alcuni animali la via endoperitoneale, per altri la via gastrica. Senza soffermarsi sui casi in cui ricorse all'iniezione endoperitoneale, poichè questi non riproducono le condizioni in cui l'assorbimento potrebbe avvenire nell'uomo, e sui casi in cui il pigmento fu somministrato insieme con gli alimenti, perchè in essa è difficile il dire quanto del pigmento depositato nel polmone vi giunse dallo stomaco e dall'intestino e quanto invece per le vie aeree; l'O. si limita a riferire il risultato ottenuto nel coniglio, di cui presenta i polmoni, e nel quale per più giorni di seguito introdusse con ogni cautela nello stomaco mediante la sonda una certa quantità d'inchiostro di China disciolto nell'acqua. Alla necroscopia dell'animale è stato trovato una marcatissima antracosi polmonare, mentre negli altri visceri e sopratutto nelle ghiandole mesenteriche non esisteva macrosco-

picamente traccia di pigmento nero. In un altro coniglio invece, trattato nella medesima guisa, non è stato trovato alcun deposito di pigmento nei polmoni, mentre erano modicamente pigmentate le ghiandole mesenteriche. Sul perchè di questo diverso comportamento dei due animali non potrebbe oggi l'O. dare una spiegazione soddisfacente, bastandogli oggi affermare il fatto, che dal caso presentato è provato in modo indiscutibile, della possibilità che del pigmento assorbito nel tubo gastro-intestinale vada a depositarsi nel parenchima polmonare. Con esperienze successive si riserva di studiare per quali vie tale assorbimento e tale trasporto si verifichino, e quali sieno le condizioni che favoriscono od ostacolano questo trasporto.

Siffatte questioni sono importanti e degne d' essere studiate non tanto per chiarire la genesi dell'antracosi polmonare, quanto perchè si ricollegano con altra questione oggi vivamente discussa, quella cioè della genesi della tubercolosi polmonare.

Sino a pochi anni addietro era un postulato della Patologia che la tubercolosi polmonare primitiva provenisse dall' inalazione di bacilli tubercolari con l'aria respirata, quando nel Congresso di Cassel del 1903 il *Behring* emise invece l' ipotesi che i bacilli tubercolari giungessero nel polmone penetrando attraverso la mucosa gastro-intestinale. Tale ipotesi suscitò aspre critiche da parte della maggioranza dei Patologi e dei Clinici, i quali sopratutto si basavano sulla relativa rarità della tubercolosi primitiva dell' intestino e delle ghiandole mesenteriche in confronto ai casi di tubercolosi polmonare. Ma ultimamente il *Calmette* ed il *Guerin* studiando sperimentalmente l' argomento sarebbero riusciti ad ottenere nelle capre adulte, in cui avevano introdotto nello stomaco mediante la sonda delle culture di bacilli tubercolari, delle lesioni specifiche assai gravi nei polmoni, mentre lievi o addirittura mancanti erano le lesioni delle ghiandole mesenteriche ed integra la mucosa dello stomaco e dell' intestino.

I risultati del *Calmette* e del *Guerin* per i bacilli tubercolari, quelli del *Vastemberghe* e del *Grysez* e dell'O. per il pigmento natracotico, proverebbero perciò come in determinate circostanze delle materie granulari inerti o viventi possano penetrando attraverso la mucosa gastro-intestinale giungere nel polmone senza esser trattenute da alcuno degli organi preposti alla depurazione delle sostanze assorbite nello stomaco e nell' intestino.

I Segretari degli Atti
PICCHI L. e LENZI L.

DOMENICO CESARE BARTOLINI, *Responsabile.*

[Istituto di Patologia Generale della R. Università di Padova
diretto dal Prof. Ignazio Salvioli].

CONTRIBUTO ALLO STUDIO DELLE CELLULE GIGANTI DEL MIDOLLO OSSEO

del Dott. CORRADO TOMMASI.

È noto che nel midollo delle ossa esistono due varietà di cellule giganti. Una prima varietà fu studiata specialmente da *Robin;* egli chiamò queste cellule *mieloplassi*. Tali elementi per la loro funzione furono chiamati da *Kölliker osteoclasti*.

Ora, io di questa prima varietà di elementi non mi sono occupato; obbietto del presente studio furono invece quelle cellule giganti che si trovano nello spessore del cilindro midollare, sulla cui struttura, forma, origine, destinazione, modo di riproduzione, funzione, tanto fu detto, e tante ipotesi furono emesse.

Avendo avuto campo di eseguire una copiosa serie di preparati di midollo osseo, credo non inutile riferire quanto ho potuto osservare, dato che i pareri degli AA. sono pure tutt' oggi tanto disparati.

E ciò io feci per consiglio del mio maestro il chiarissimo prof. *Salvioli*, al quale sento di dover molto per il valido aiuto e per gli illuminati insegnamenti.

Bizzozero (1), nel 1869 fu il primo a distinguere questa varietà di elementi nel midollo di coniglio, e di altri mammiferi; e ne diede un' accuratissima descrizione; egli afferma di non potersi esprimere circa al loro modo di moltiplicazione ed al loro ufficio.

Neumann (9) nello stesso anno, parla di cellule giganti con protoplasma splendente senza visibile nucleo, e di altre con sostanza protoplasmatica finamente granulare, nella quale si trovano nuclei nettamente delimitati.

Rustizky (12) afferma di aver osservato la genesi delle cellule giganti midollari per confluenza di mielociti.

Remak (cit. da *Foà* (5)), nel fegato di coniglio e vitello embrionali, aveva trovato delle grosse cellule con moltissimi nuclei e credette si scomponessero in cellule figlie, senza attribuire loro alcuna importanza per la formazione sanguigna.

Rindfleisch (8) dà a questi elementi il significato di un deposito di materiale eccedente di formazione, come ha luogo in parenchimi giovani, dove l'assenza di linfatici aperti non permette un deflusso delle cellule. Siccome il midollo non ha linfatici, in esso compaiono delle cellule giganti anche alla superficie libera e costituiscono anch'esse una parte delle cellule prodotte nel midollo, specie ematopoietico, e rappresentano il superfluo della formazione cellulare. Esse sono destinate fatalmente a degenerare ed a trasformarsi in ammassi fibrinosi.

Kölliker ed *Henle* nel 1854 avevano ammesso che queste fossero forme parassitarie.

Cellule simili descrisse *Paramescko* (cit. da *Foà* (5)) nella milza embrionale, e *Schenk* descrisse senza annetter loro importanza, dei corpi protoplasmatici grandi, contrattili, con uno o più nuclei, nel fegato embrionale di conigli, cani e porci.

Neumann (cit. da *Foà* (5)) nel 1874 notò la presenza di grandi cellule nucleate nel fegato embrionale, nell'interno delle quali per endogenesi si originano i globuli rossi, indipendentemente dal nucleo, mentre la rimanente parte della cellula madre, si dispone a formare la parete dei vasi.

Howel (43) parla di grossi elementi con grosso nucleo nucleolato; ritiene che diano origine agli eritroblasti e li chiama *megacariociti*. In un altro lavoro poi, ammette ch'essi secernano una sostanza omogenea ed in seguito vadano incontro a morte.

Foà e *Salvioli* (2) descrivono nel midollo embrionale le cellule giganti a nucleo centrale in gemmazione, riscontrandole identiche alla descrizione data dal *Bizzozero* nel 1869. Attribuiscono

a loro un gioco importantissimo nella emopoiesi, e dànno loro il nome di *ematobasti*. Questi autori fanno derivare le cellule giganti per successive divisioni da cellule grandi, mononucleate, incolore, il cui nucleo prende l'aspetto di nucleo in gemmazione ed il protoplasma si accresce. Questi elementi poi, per proliferazione nucleare, producono cellule ialine che si convertono successivamente in globuli rossi del sangue. La parte granulare del protoplasma è destinata a sparire, mentre quella ialina passa nelle cellule figlie il cui nucleo è eguale a quello delle cellule giganti. Trovarono elementi analoghi o perfettamente simili ad essi nel fegato embrionale, nella milza e nelle glandole linfatiche pure embrionali.

P. Foà (3) visto che il *Bizzozero* dichiarava (in seguito al lavoro di *Foà* e *Salvioli*) di non potersi pronunciare circa alla origine dei globuli rossi dalle cellule giganti a nucleo in gemmazione, istituì una nuova serie di ricerche colle quali tornò alle sue precedenti conclusioni.

G. Tizzoni (14) studiando anche il midollo grasso nei vecchi animali smilzati, constatò in esso la rapida comparsa attorno ai vasi, delle cellule midollari, dei globuli rossi di colore *aranciato* e delle cellule globulifere; solo più tardi appaiono i globuli rossi nucleati e le cellule giganti a nucleo in gemmazione; quindi prima si ha la funzione distruttiva, e poi la ematopoietica caratterizzata dal fatto della comparsa di globuli rossi nucleati e di *cellule giganti*. Nelle sue ricerche, col *bleu di Berlino*, per il ferro libero, osservò che queste ultime non presentano la colorazione caratteristica come avveniva per le cellule globulifere, per i globuli rossi liberi e per il pigmento. L'A. poi attribuisce alle milze neoformate dopo la splenectomia, funzione emopoietica per il fatto che oltre ai soliti elementi lienali, contengono fin dal primo sviluppo della polpa, dei globuli rossi nucleati e delle cellule giganti.

Baiardi (19) osservò che nei midolli del femore di coniglio (rigenerantisi dopo svuotamento sperimentale) al sesto od ottavo giorno cominciano a comparire dalla periferia (nel connettivo giovane che ha invaso il coagulo formatosi) gli elementi caratteristici, quali le cellule rosse nucleate e le *cellule giganti*; queste ultime però assai rare, ma dopo dieci, quindici, giorni in discreta quantità. Questo midollo dapprima gelatinoso comincia poi a farsi

rosso e le cellule giganti persistono, e dopo nove mesi, riacquista l'aspetto normale.

La formazione proviene dal connettivo perivasale, dai canali di *Hawers* e dal midollo residuato nelle epifisi.

Bizzozero (20) per avvalorare il suo asserto che nella milza di cani e cavie anemizzati si producono globuli rossi, e non vi sono trasportati dal midollo, come avrebbe voluto *Neumann*, invoca come prove sicure i tre seguenti fatti: I° i globuli rossi si trovano nella milza in gran quantità; II° vi esistono parecchie forme di scissione; III° sono accompagnati da quelle *cellule giganti a nucleo in gemmazione* che sono così numerose tanto nel midollo emopoietico, quanto nella milza, indubbiamente emopoietica, dell'embrione.

Flemming (11) ammette che le cellule polinucleari giganti abbiano origine da cellule midollari sprovviste di grasso. Che i fenomeni di mitosi giuochino la loro parte in ciò, egli lo crede, senza porre in dubbio l'esistenza delle mitosi nelle cellule giganti stesse.

Denys (33) sostiene, circa alla divisione indiretta binaria descritta da *Cornil*, che, o *Cornil* ha visto dei casi patologici, o ha usato metodi che non garantiscono da accidentali deformazioni delle mitosi (*Cornil* trattava il midollo come gli sputi) (16).

Foà (3) studiando milze ematopoietiche di cavie e cani salassati, di due cadaveri umani morti di cancro, e di alcuni feti di vitello, dice: le cellule giganti a nucleo in gemmazione sono anch'esse prodotte da un successivo prodursi di propaggini e dal crescere di una cellula incolora *mononucleata*. Il protoplasma segue col proprio l'accrescimento dell'ammasso nucleare che ora è sferico, ora si distende in propaggini larghe a nastro che si adagiano lungo le parti vascolari. Inoltre descrive fatti che secondo lui servono a provare l'origine dei globuli rossi da questi elementi ai quali dà il nome di *ematoblasti* (ricorda che negli uccelli non esistono cellule giganti a nucleo in gemmazione).

C. Vasiliu (13) toglie ogni importanza alle *cellule giganti*, poichè non ne parla, a proposito della emopoiesi, e ammette invece la produzione di emazie dalle cellule midollari per gemmazione del nucleo.

J. Arnold (15) distingue due forme di cellule giganti midollari; nella prima il protoplasma è finamente granuloso, con granuli simili a *fili tagliati* ed è poco splendente. La zona periferica è spesso alquanto compatta e a strie raggiate, il contorno esterno della cellula è o rotondo o *visibilmente dentellato e finisce in fini protuberanze.* Questa sarebbe una delle varietà da lui descritte. In una seconda varietà esiste (a fresco) una sostanza nucleare affatto diversa, splendente, più o meno uniformemente tingibile col verde di metile, mentre nelle cellule precedentemente descritte, solo i fili nucleari restano colorati.

L' A. non arrischia il suo giudizio circa al rapporto tra queste due varietà nucleari; crede che le cellule a nuclei chiari della prima maniera rappresentino la *fase di riposo*, che mano mano passa nell' altra. La seconda maniera corrisponderebbe invece alla *frammentazione indiretta.*

Circa alla loro importanza, pure non rigettando le ipotesi di quelli che le considerano forme regressive, le ritiene per l'attività nucleare loro, e per altre ragioni, forme progressive. Per ammettere che esse dieno origine agli eritrociti nucleati non crede sufficiente il fatto che le cellule giganti e i loro prodotti, hanno un protoplasma intensamente tingibile colla eosina.

Bizzozero e *Torre* (10) dicono che i loro studi non permettono di accettare o respingere la ipotesi di *Foà* e *Salvioli* (2), dicono inoltre che il fatto invocato da questi autori della coesistenza dei globuli rossi nucleati e di cellule giganti, è un argomento di pura probabilità. Affermano di avere osservata la costante assenza di queste ultime negli organi ematopoietici dei vertebrati non mammiferi.

Arnold (28) descrive le solite fasi di fragmentazione indiretta in tutti gli elementi della milza e degli organi linfatici iperplasici che si trovano nei morti di malattie infettive (tifo, scarlattina e difterite). Per cui la fragmentazione indiretta non sarebbe una divisione speciale per i mieloplassi, ma si avrebbe pure in altre cellule nello stato normale e patologico.

Denys (17) trovò nel coniglio e cane una cariocinesi multipla, e nel coniglio ammette la divisione diretta delle cellule giganti. Nel topo queste si dividono solo in tal modo. Nega egli pure la *frammentazione indiretta* di *Arnold.*

Schottlender (34) allievo di *Arnold* mette in dubbio e confuta le osservazioni del *Denys* circa alla *cinesi multipla.*

H. Demarbaix (26) studiò il coniglio, la cavia, il topo, il cane e il gatto e concluse che: 1° Nella vita e poco dopo la morte i mieloplassi presentano tutti un nucleo vescicolare, fatto di una membrana, di fili acromatici, di corpi cromatici e di un succo od enchilema. 2' I nuclei ricchi di cromatina di *Arnold*, caratterizzati da un aspetto brillante e omogeneo, e dalla intensità con la quale si colorano, *non esistono durante la vita*, ma rappresentano una forma di *alterazione cadaverica di quelli descritti nel N. 1°.*

Sono queste alterazioni che *Arnold* ha descritte come frammentazione indiretta.

Allo stato normale esistono in un certo numero di cellule giganti, fenomeni regressivi.

I. Denys (36) prendendo le mosse da un nuovo lavoro dell' *Arnold* nel quale questi riafferma quanto aveva prima detto (15) ne ripete le esperienze e nega di nuovo la frammentazione indiretta, e dice che i megacariociti sono pure *fagociti.*

Foà e *Carbone* respingono la vecchia ipotesi ammessa da *Foà* e *Salvioli* (2) circa il rapporto genetico delle cellule giganti col nucleo in gemmazione, coi globuli rossi nucleati.

Foà (5) accetta l' ipotesi di *Arnold* che le cellule giganti derivino dalle incolore che si trasformano in una varietà di leucociti a nucleo polimorfo.

Arnold (18) esperimentando nel coniglio descrive ancora quanto aveva prima descritto. Ammette che le cellule giganti possano essere *fagociti,* pure non escludendo che siano adibite ad altre funzioni.

Foà (25) dice che la sola funzione dei megacariociti è la *fagocitosi dei globuli bianchi fuori d' uso* nella suppurazione, inanizione, scottature, iniezioni di latte, lecitina, stafilococco, filtrati di colture di diplococco.

Foà e *Cesaris Demel* (24) dimostrano che dopo la *fagocitosi* (di globuli bianchi a nucleo polimorfo nelle iniezioni di colture) le cellule fagocitarie vanno incontro alla dissoluzione del protoplasma e i nuclei vanno a costituire degli emboli nei capillari polmonari dove poi si distruggono. Ammettono la derivazione dei nor-

moblasti (globuli rossi) dagli ematoblasti (megacariociti) e dicono che in queste cellule si osserva anche la mitosi, ma complicata, mentre prevalgono le *gemmazioni*.

M. Duval (22) considera le cellule giganti a nucleo in gemmazione come forme intermedie fra i globuli bianchi e i mieloplassi polinucleari di *Robin*. « Hanno un sol nucleo in gemmazione, o più nuclei legati in catena » dice, che derivano dai globuli bianchi, alcuni dei quali hanno nuclei in gemmazione. Non hanno movimenti ameboidi e la divisione diretta scompare mentre assumono quella indiretta.

Sala, in una nota nel trattato (22) ricorda che tali nuclei si dividono per *mitosi multipla* (*Van Bambecke, Van der Stricht*, ecc.) a questa divisione seguirebbe talora quella diretta, che porterebbe a divisione cellulare, mentre la mitosi porterebbe ad aumento del volume nucleare. Dice che *Howel, Heidenhain* e *Trambusti* considerano le cellule giganti come vere *ghiandole unicellulari*, il cui prodotto di secrezione è con molta probabilità utizzato nella composizione del plasma sanguigno (la natura chimica ne è ignota). *Trambusti* avrebbe seguite tutte le fasi del meccanismo di escrezione.

Cornil et *Ranvier* (21) nel loro recente trattato in corso di pubblicazione dicono che i megacariociti (mieloplassi di *Robin*) sono cellule giganti di 35 o 45 μ con un nucleo enorme pieno di gemme, a salsiccia, e li distinguono dai mieloplassi multinucleari. Descrivono in essi: 1° un periplasma: 2° un corpo; 3° un nucleo. Il 1° è l'orlo addensato del protoplasma; il 2° può essere basofilo o acidofilo; il 3° è una collezione di nuclei fusi assieme per continuità di sostanza. Esso si può dividere in tante parti quante sono le sfere attrattive (*Arnold* ne vide quattro). Per divisione diretta e indiretta (quest'ultima è multipolare).

Babes (37) descrive nei nodi di tumori (per esempio adenocarcinoma epatico) delle cellule giganti le quali presentano delle forme di *mitosi multipla atipica*. Da prima si vedono dei granuli cromatici disposti a raggi non molto regolari (il nucleo ha perduta la membrana) indi i grani si aggruppano per condurre alla formazione di numerosi nuclei.

V. Porcile (41) dice: le cellule giganti occupano a preferenza

gli spazi in cui si intersecano più capillari sanguigni: per lo più isolate, qualche volta riunite in numero di due o tre.

La forma è tondeggiante, qualche volta *irregolarmente raggiata alla periferia*; vario il volume, dalle dimensioni doppie di una cellula midollare fino alla grandezza 5 e più volte maggiore. I nuclei, che variano in numero da 3 o 4 fino ad oltre una ventina, si sono accumulati al centro a disposizione moriforme, o disposti alla periferia a ferro di cavallo. Gli esempi di mitosi sono ben rari se non si vogliono ascrivere a questi elementi le cariocinesi che si osservano nelle cellule midollari. Ma il nesso fra queste e le cellule giganti non è finora ben provato.

Qualche volta mi è occorso di osservare cellule a nucleo in gemmazione racchiudenti nella loro massa protoplasmatica un altro elemento, un globulo rosso, ad esempio, o resti d'una cellula midollare o eosinofila.

Materiale usato e metodi di ricerca.

Io ho fatte le mie ricerche nel midollo osseo dei conigli, gatti, pipistrelli, cani, rane, polli, embrioni di pecora, gatto, cavia, e di questi midolli potei fare più di 150 inclusioni.

Isolato il midollo con ogni precauzione lo gettavo tosto nel fissatore e lo sottoponevo regolarmente ai passaggi. Negli animali piccoli, usai la decalcificazione di pezzi d'osso (essendo impossibile alcune volte isolare il midollo) con acido nitrico aggiungendovi la floroglucina, che rende preziosi servigi per la conservazione degli elementi; non trascurai il metodo proposto dal *Foà* recentemente (23) col liquido dello *Zenker*, ma da questo metodo non ottenni i buoni risultati vantati.

Come fissatori usai i soliti, preferendo l'alcool, il liquido di *Zenker*, il formolo picrico, la formalina, il liquido del *Flemming* la miscela di acido cromo-picrico, il liquido di *Müller*, ed una miscela proposta da *Demarbaix*, composta di acido cromico e acetico che mi diede dei risultati veramente ottimi. Usai pure l'esame a fresco per vedere gli elementi *in toto*, e la spennellazione per togliere l'eccesso di piccole cellule e veder meglio i rapporti del magacariocita collo stroma.

Usai specialmente i colori seguenti:

L'*Emallume* semplice o emallume e acido picrico o emallume ed eosina, o il *Van-Gieson*.

La *Safranina*, il *Carminio* (litico-boracico-alluminato) col quale usai spesso la montatura in glicerina (anche in glicerina picrica).

L'*Ematossilina*. (L'*Ematossilina ferrica*).

Usai pure il metodo *Pappenhain*, *Calleias*, la safranina in soluzione acquosa satura, decolorazione in alcool picrico, rischiaramento in olio di bergamotto (*Bizzozero*) eccellente metodo elettivo per le mitosi.

Usai pure il metodo *Mann*, *Cajal*.

Osservazioni sulla struttura.

La forma tipica dei megacariociti è sferoidale, più o meno regolare a seconda delle compressioni che subisce l'esterna superficie per opera degli elementi attigui più o meno stipati. Quanto minore è il numero degli elementi vicini, tanto più regolare è il contorno. Se appaiono forme stellate, o angolari o con prolungamenti, sono dovute al fatto, che il materiale non era fresco, o a fissazione cattiva. Nei miei preparati il loro diametro medio (misurato con oculare micrometrico 2, e obiettivo 8* Koritzka) oscilla tra i 20 e i 40 μ, con un massimo di 50 e un minimo (mid. taliale di un gatto giovanissimo) di 13. Nei feti di gatto di 10, 12, 14 centimetri nei quali le cellule giganti sono numerosissime, sono più piccole che negli adulti (20-22 con un massimo di 30). Mentre ciò concorda con quanto dice *Bizzozero* (1) e tutti gli altri autori da me consultati, contrasta invece con quanto dice *Cornil* (16) il quale afferma di aver visto cellule di 100 e 200 (!) μ. Devo inoltre notare che *Cornil* (16-21) e più recentemente *Denys* (17), *Demarbaix* (26) parlano di « cellule-giganti, o mieloplassi di *Robin* », mentre invece furono fin dal 1869 descritte dal *Bizzozero* col nome di cellule giganti a nucleo centrale in gemmazione e distinte dalle precedenti; I per la forma; II per la grandezza; III per la natura del protoplasma; IV per la forma e disposizione del nucleo; V per la sede: furono poi chiamate megacariociti da *Howell* (43), da *Foà* e *Salvioli* (2) ematoblasti; ad ogni modo,

comunque siano state interpretate, furono sempre distinte dalle cellule giganti di *Robin*, la cui natura è diversa sotto ogni rapporto: dalla descrizione però che dànno di esse il *Cornil* e gli altri citati AA. riesce chiaro che essi studiarono queste forme e non quelle di *Robin*.

La quantità dei magacariociti varia colla natura del midollo, nel midollo rosso normale se ne trovano alle volte 3-5 per campo del microscopio (obiettivo 5 Koritzka) altre volte anche di più, e si possono ancora osservare alcuni campi senza incontrarne. Ho sempre potuto constatare che il numero è tanto maggiore quanto più rosso è il midollo fresco. Nel midollo gelatinoso mancano, e ciò si osserva bene anche in tagli longitudinali comprendenti il punto di passaggio tra l' estremo prossimale (rosso) e distale (gelatinoso) della tibia di coniglio adulto. Negli animali gravidi (in cui il midollo rosso è più intensamente colorato ed occupa una parte maggiore delle cavità ossee) sono in numero maggiore che in animali della stessa età non gravidi. In certi campi se ne contano perfino 15. Così pure sono in numero maggiore nei feti presso il termine della vita intrauterina e negli animali giovanissimi (in alcuni gatti di 20, 22 giorni tutto il midollo tibiale era rosso e conteneva numerosissimi megacariociti, fatto che non ho mai osservato in animali adulti neppure se gravidi). In una serie di feti di gatto e coniglio da me osservati potei vedere come del resto è noto dai lavori del *Foà* e *Salvioli*, che prima della formazione della cavità midollare le cellule giganti si trovano nel fegato e nella milza (feti di 35-50 m.m.) dopo a poco a poco si viene a formare la sostanza midollare, di pari passo alla ossificazione, e allora cominciano, (non subito, ma quando gli spazi midollari accennano ad allargarsi) a comparire i megacariociti, che si trovano poi in numero notevole nei feti a termine e nei neonati.

In generale nella disposizione delle cellule giganti non esiste alcun ordine. Esse giacciono qua e là nello spessore del midollo; le più periferiche come dice anche *Jackson Clarence* (42), stanno alquanto all' indentro di quello straterello che forma il così detto endostio. (*Rindfleisch* (8) dice che stanno anche nella superficie esterna).

La loro pretesa vicinanza costante alle pareti vasali (*Arnold* (18); *Neumann* (9), *Porcile* (41), *Rindfleisch* (8)) è *necessaria*, per *necessità* di spazio in quei tratti di midollo ove i megacariociti sono assai numerosi, ma dove per esempio essi sono rari, non si può dire certo, che prediligano di stare aderenti alla parete dei vasi, che del resto formano una rete a maglie molto strette. Nei midolli di pollo e di rana non ho mai riscontrato cellule giganti a nucleo in gemmazione. Ho osservato nei miei preparati di midollo osseo di cane, che in questi animali le cellule giganti sono più rade che nei conigli e gatti, e si devono osservare alle volte più campi senza incontrarne.

Nel cane, coniglio, gatto, cavia, pipistrello (specialmente col metodo delle spellennazioni) potei osservare che le cellule giganti sono fissate da filamenti che sembrano appartenere al reticolo dello stroma. Tali filamenti (che molti AA. negano) sono numerosi, ne potei contare anche 7 nel contorno di una stessa cellula (sezionata). Questi partendo da un punto del contorno cellulare si perdono nel reticolo di sostegno, e così possono confondersi anatomizzandosi con quelle più grosse trabecole, che partono raggiatamente dalla avventizia dei vasi. Le cellule giganti, in causa di queste loro stabili connessioni, nei preparati alterati, per disseccamento, o per soggiorno in soluzioni concentrate, non possono raggrinzarsi impicciolendo uniformemente, ma assumono un aspetto stellato, ed all'apice dei raggi si impianta il filamento che le stira; l'insieme simula una cellula stellata con prolungamenti; così mi pare che si debba interpretare come cattiva conservazione il fatto che *Arnold* e *Porcile* riferiscono, di aver cioè trovate cellule giganti *visibilmente dentellate e che finivano in fini prolungamenti.*

Devo inoltre notare che questo aspetto stellato esprime una alterazione profonda; prima di arrivare alla scomparsa della sfericità bisogna che il pezzo sia stato molto maltrattato, come per esempio osservai in pezzi lasciati a lungo in acido cromo-picrico.

* * *

L'alone protoplasmatico dei megacariociti è ora abbondante, ora assai esiguo, mentre il nucleo conserva la sua grandezza di 15, o 18 μ.

Colla eosina si colora ora intensamente ed ora assai debol-

mente: altre volte la sua affinità tintoriale è varia, ora è basofilo ora acidofilo, ciò che si può osservare bene col metodo *Pappenheim*; il suo aspetto è vario da cellula a cellula ed in uno stesso elemento: ora appare quasi omogeneo od a granuli esilissimi, tingibile uniformemente, ora ha granuli più grossi, che si dispongono regolarmente in linee perinucleari concentriche (come notò *Bizzozero*) (1), altre volte presenta delle zone assai pallidamente tinte od altre chiare che possono circondare buona parte del contorno nucleare. Altre rare volte il protoplasma assume un aspetto reticolato a maglie irregolari, più rare e più grosse verso la periferia dell'elemento; le connessioni collo stroma sembrano allora attaccarsi alla rete protoplasmatica; nel protoplasma possono trovarsi dei vacuoli.

Non posso ammettere, come fatto costante, le tre zone differenziate protoplasmatiche di *Heidenhain* (40).

Se nel midollo, e specialmente in alcuni midolli, si vedono cellule pigmentifere e pigmento libero, io non l'ho mai osservato nelle cellule giganti.

Dei nuclei. — Circa all'aspetto dei nuclei, alla loro forma e divisione, varie risultarono nella bibliografia da me raccolta, le opinioni degli AA. e (come apparirà da quanto andrò esponendo) alcune divergenze circa alle varietà, alla forma del nucleo, si ricollegano intimamente col problema della riproduzione cellulare.

Arnold (15) distingue due varietà di nuclei nelle cellule giganti. La prima, a nuclei chiari con granuli di cromatina fini e con evidente struttura: una seconda varietà di nuclei *splendenti a fresco*, omogeneamente ed intensamente tingibili coi colori, nei quali si possono scorgere delle grosse travature, veri ponti di abbondante sostanza cromatica. Egli crede che questi della seconda maniera, rappresentino fasi di uno speciale processo di moltiplicazione; la *frammentazione indiretta*. A queste stesse conclusioni egli arriva in un altro lavoro (28) a proposito di *tutti gli elementi della milza ed organi linfatici iperplasici nelle malattie infettive.*

Più tardi *Werner* (29) constatò egli pure nel cane, gatto, coniglio e nell'uomo la presenza delle due specie di nuclei.

Denys (17) potè vedere nel topo le cellule giganti della II^a^ maniera di *Arnold* ma non le trovò nel coniglio.

Ayoma (30) dice che *Arnold fu tratto in errore da alterazioni cadaveriche.*

Ma *Arnold* (31) *non accetta assolutamente* tale interpretazione e riconferma i suoi risultati studiando la milza del topo bianco.

Cornil (16) *esclude* la frammentazione indiretta e descrive una speciale alterazione (mortificazione) delle cellule giganti.

Denys (36) in seguito ad un altro lavoro di *Arnold* nel quale quest' ultimo sostiene la sua asserzione, ripete le sue esperienze ed esclude la frammentazione indiretta.

Schottlender (34) ammette esso pure la frammentazione indiretta di *Arnold.*

Demarbaix (26) afferma che i nuclei brillanti di *Arnold*, non esistono durante la vita, ma costituiscono una alterazione cadaverica.

Arnold insiste sempre su quanto aveva detto prima.

Da quanto si vede, è chiaro che esiste una incertezza, circa l' interpretazione di queste forme cellulari della IIª maniera di *Arnold*, e mentre alcuni AA. vogliono sostenere la loro presenza nel midollo vivente, normale o non, ed in altri organi, e le interpretano come una forma attiva di nuclei, una forma che appartiene a quell' importante funzione che è la riproduzione, altri invece escludono recisamente la loro esistenza o descrivono forme consimili (*Cornil*) come degenerative.

Avendo anch' io incontrate delle cellule, in qualche preparato, che mi parvero corrispondere perfettamente alle forme di *Arnold* della IIª maniera, (v. fig. 1) ho pensato di ricercare quale può essere il loro significato.

Per studiare tale argomento, ho uccisi circa 20 animali tra cani, gatti e conigli. Sacrificato l' animale estraevo il midollo da un femore, lo fissavo, e lasciavo l' animale intero; e ripetevo la stessa operazione su un altro arto, non ancora toccato, a distanza di 6, 12, 24, 48 ore dalla morte dell' animale. Dai preparati fatti con questo metodo io potei dedurre quanto segue: negli elementi fissati appena ucciso l' animale i nuclei più semplici a riposo, sono costituiti da una membrana esterna contenente una sostanza cromatica e un succo acromatico; la membrana è foggiata come un sacco più o meno regolare, alle volte piegato su se stesso, con

qualche strozzamento qua e là per modo da limitare pochi, larghi, e poco sporgenti lobi. Queste le forme più semplici. Nell' interno esistono dei nucleoli e dei radi fili cromatici disposti prevalentemente lungo la membrana nucleare. Essi risentono l' azione dell' emallume, verde metile, e dei colori basici in genere e restano quasi totalmente incolori col metodo *Bizzozero* per le mitosi. Col metodo *Pappenheim*, talvolta alcuni filamenti di un nucleo sono tinti dal verde metile, altri dalla pironina (policromatofilia).

Figura 1

Figura 2

Figura 3

Figura 4

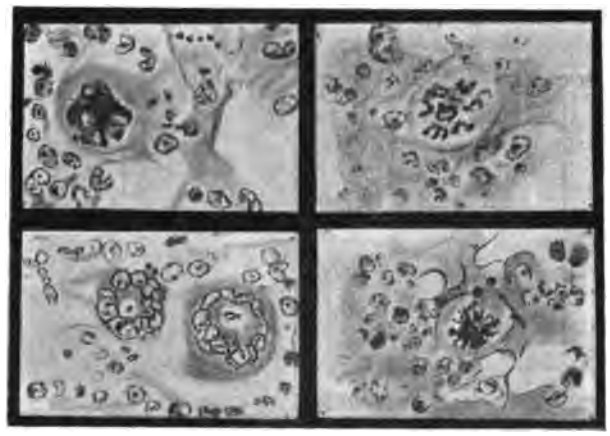


FIGURA 1. — Alterazione cadaverica del nucleo di un megacariocita midollare di coniglio (fissazione in acido cromo-acetico, fatta 7 ore dopo la morte; di estate). I miolociti sono ancora bene conservati. *Emallume.*
FIGURA 2. — Megacariocita midollare di coniglio in mitosi (pezzo freschissimo). *Emallume.*
FIGURA 3. — Due megacariociti con nucleo a riposo, di coniglio (pezzo freschissimo). Al centro del nucleo esistono detriti di cellule fagocitate circondate da un alone ialino. *Emallume e acido picrico.*
FIGURA 4. — Megacariocita in mitosi (pezzo freschissimo) gatta gravida. *Emallume e eosina.*
(Micr. Koritzka, oc. 4, ob. 8*). — *Fotografie di disegni propri.*

In altre forme la massa nucleare appare come un agglomerato di piccoli nuclei distinti, relativamente grandi, non molto numerosi (V. fig. 3), ciascuno dei quali porta il proprio nucleolo, questi nuclei poi non sono che apparentemente indipendenti, mentre invece comunicano tutti e la membrana è continua. Altre forme ancora più complesse, sono costituite da un maggior numero di gavoccioli nucleari, più piccoli dei precedenti, nei quali è sempre evidente però la differenziazione tra cromatina e succo acromatico; è in quest' ultime che la massa nucleare è quasi sempre ad

anello (e quindi a sfera cava nel suo insieme come dimostrò colle sezioni seriali *Haidenhain* (40) che certamente ha preso queste cellule come tipo nella sua descrizione) con una zona di protoplasma racchiusovi dentro. Tutte queste forme corrispondono alle cellule della prima maniera di *Arnold* a nucleo non uniformemente tingibile e chiaro. Nei preparati fatti colle dovute cautele su pezzi freschissimi sono queste le figure che si osservano nella proporzione del 100 per 100, fatta astrazione di qualche altra forma non interpretabile come alterazione nucleare cadaverica. In quei pezzi che furono fissati 1 ora e $^1/_2$ dopo la morte cominciano a vedersi alcune rare forme nucleari alterate. Nei preparati di pezzi presi qualche ora dopo la morte, (4, 7 ore, d'estate) appaiono ancora alcune delle forme descritte, più o meno ben conservate, ma la maggior parte delle cellule giganti contiene nuclei, che a fresco sono splendenti, brillanti, e nei preparati colorati si tingono uniformemente senza che in essi sia possibile distinguere le diverse parti nucleari, ed assumono forme complessive che ricordano lontanamente quella dei nuclei normali. Le cellule alterate stanno in questi preparati rispetto alle normali nel rapporto del 10–30 per 100; alle volte si tratta di anelli grossi con trabecolature che formano una grossa rete. Queste sarebbero le forme della II^a maniera di *Arnold*, (di cui un esempio tipico alla fig. 1), quelle cioè che egli interpreta come forme di *frammentazione indiretta* e che egli trovò assai frequenti nell'uomo.

Nei pezzi fissati 24-40 ore dopo la uccisione, le forme della prima maniera non si trovano più, e le forme scure tingibili si trovano nella proporzione del 100 per 100, sebbene, spesso, le piccole cellule midollari siano ancora bene conservate anche 24 ore dopo la morte.

L'alterazione dopo le 30-40 ore arriva ad un grado estremo: gli elementi si fanno più piccoli, ed il nucleo, ridotto ad una piccola massa irregolare splendente (a fresco), si lascia penetrare uniformemente dai colori. Riesaminando poi quei pochi preparati nei quali io avevo trovato di queste forme ed osservando le annotazioni che ad essi si riferiscono, trovai che appartenevano ad animali che erano già morti da qualche tempo.

Da tutto ciò risulta per me assai chiaro che le forme nu-

cleari della IIª maniera di Arnold, e quindi la frammentazione indiretta, rappresentano una alterazione cadaverica.

Devo inoltre ricordare, (nei preparati di pezzi fissati subito dopo la morte dell'animale), la presenza di nuclei per lo più assai complessi, privi del tutto o quasi di protoplasma, nei quali i filamenti di sostegno sembrano attaccarsi direttamente al nucleo.

Riproduzione dei Megacariociti.

Furono ammessi nei megacariociti i seguenti tipi di riproduzione:

Iª Divisione diretta: a) in parti eguali *Werner* (29), *Denys* (17), (nel topo e nel coniglio), *Cornil* et *Ranvier* (21) *Van Bambeke* (22), *Van der Stricht* (47), come conducente a divisione cellulare, (*Krompecher* (39)), come degenerazione; non fu negata da *Cornil* (16), *Denys* (36); quasi esclusa da *Demarbaix* (26); *b)* in parti disuguali (endogenesi), *Neumann; Werner* (29); *c) Divisione simultanea in molte cellule equivalenti* (*Foà* (3)), *Remak*, *Werner* (29), *Denys* (17);

IIª Divisione indiretta. Flemming (11), *Krompecher* (39), (come forma progressiva): *a) cariocinesi binaria* (*Cornil* (16), negata da *Denys* (36), *Demarbaix* (26); *b) cariocinesi multipla* (*Denys* (17), *Cornil* et *Ranvier* (21), *Demarbaix* (26), *Van Bambeke* (22), *Van der Stricht* (47), ecc., come conducente ad accrescimento nucleare. *Non vista* da *Denys* nella milza (36). *c) Multipla atipica Babes* (37); *d) cariocinesi parziale, Cornil* (16), negata da *Demarbaix* (26);

IIIª Frammentazione indiretta (*Arnold* (18-27-31), *Werner*, (29), *Ströbe* (44), *Hess* (45), *Schottlender* (34), *Geelmuyden* (38), *Negata* da *Denys* (17-33-36), *Ayoma* (30), *Cornil* (16), *Demarbaix* (26), *Heidenheim* (40-40ª), *Trambusti* (46-46ª), *Flemming* (11).

Come si vede dallo schema suesposto, assai varie opinioni furono emesse sull'argomento della riproduzione dei megacariociti e la questione non è certo definitivamente risolta.

E questo problema è vieppiù arduo in quanto che si collega intimamente con quelli della origine di queste cellule, della loro funzione e del loro comportamento nel campo fisiologico, e nelle

varie modificazioni patologiche dell' organismo in genere, e delle ossa e del midollo in ispecie.

Così noi vediamo che il *Cornil* praticava la frattura sottocutanea semplice dell' osso, allo scopo di provocare in questi elementi una più attiva riproduzione; e afferma che così avviene.

Demarbaix invece avendo riprese le esperienze di *Cornil* dice precisamente così: « Per noi tali elementi sono passivi al processo e non vi prendono parte alcuna, nè osservammo la cariocinesi in essi più frequente del solito nei pressi della ferita, nè un loro aumento numerico. » Ed in tutta la bibliografia da me raccolta è evidente la diversità delle opinioni dei vari AA., i quali pare descrivano dei processi di divisione che trovano spesso appoggio nel ragionamento, nella ipotesi, e nel convincimento soggettivo, piuttostochè su osservazioni perentorie irrefutabili.

Io passerò in rassegna, più obbiettivamente che potrò gli aspetti da me osservati, che mi parvero rispondere alle descrizioni delle varie maniere di riproduzione descritte dagli AA. ed esporrò le obbiezioni di cui questi processi di scissione sono suscettibili.

Divisione diretta in due parti eguali. — Si fonda: I° Sul reperto di cellule, con due nuclei equivalenti allontanati l'uno dall'altro uniti per mezzo di un esile filamento; II° su quello di cellule giustapposte, ravvicinate coi loro margini con limiti poco netti.

Circa alla prima circostanza, io devo dire di non averla mai potuta osservare, e se in qualche cellula poteva esservi l'apparenza di due nuclei eguali separati, era facile con movimenti della vite micrometrica mettere in evidenza dei ponti nucleari aventi la struttura dei soliti gavoccioli, e che riunivano le due porzioni discoste in un altro piano.

Queste forme poi furono per la maggior parte descritte da preparati fatti per dilacerazione, nei quali anch' io le potei qualche volta vedere. E qui mi pare sia possibile ammettere una vera deformazione e lacerazione per opera degli aghi, facile a prodursi in elementi così grossi e tanto delicati.

L'argomento poi della vicinanza di due cellule non è neppure una prova irrefutabile, data l' abbondanza di megacariociti in certi midolli; e quello della mancanza di limite, fu anche da altri inter-

pretata come dipendente dalla omogeneità dei protoplasmi delle due cellule giustapposte.

Divisione diretta in parti disuguali (*endogenesi*). — Un piccolo nucleo si stacca dal principale, se ciò avviene alla periferia dell' elemento, la nuova cellula si libera, se avviene al centro, resta (almeno temporaneamente) incluso (*Werner*, fig. 9-13).

Si fonda sulla presenza nel corpo dei megacariociti di nuclei liberi senza protoplasma, e di piccole cellule.

Io ho notata la presenza di nuclei piccoli nel protoplasma e nel nucleo delle cellule giganti (Fig. 3); ma quelli, per il loro stato di alterazione, mi sembrano più verosimilmente nuclei fagocitati. Ma oltre a quelle forme, devo dire che ho osservati alla periferia del protoplasma dei megacariociti, dei nuclei che hanno tutto l' aspetto di un gavocciolo del nucleo principale preso a sè; aspetto che del resto è simile assai a quello dei nuclei di certe cellule midollari vicine e di alcuni globuli bianchi. Questi nuclei del resto sono benissimo conservati e sono queste forme che sarebbe più logico considerare come gemme staccatesi dal nucleo principale.

Ma si potrebbe trattare di uno stadio di formazione della cellula gigante (*Foà*) oppure di elementi in via di essere fagocitati e che conserveranno ancora la loro normale struttura, tanto più che non ancora sono del tutto inglobati (*Löwit*).

La gemmazione. — Di fatti che possano riferirsi a questa maniera di divisione non ho osservato che l'aspetto mammellonato dei nuclei, ma non ho mai visto l' allontanamento, la separazione dei gavoccioli che compongono gli ammassi nucleari.

Circa alla *frammentazione indiretta* di *Arnold*, mi pare di poterla recisamente escludere, e di aver dimostrato abbastanza chiaro, che non esistono forme che ad essa si riferiscano se non in midolli fissati parecchio tempo dopo la morte dell'animale, e che tali forme non sono che una alterazione cadaverica dei nuclei normali.

Ora credo di dover descrivere alcune forme assai caratteristiche che io potei osservare in alcuni preparati di midolli fissati immediatamente dopo l' uccisione dell'animale, colorati o col semplice emallume, o con emallume-eosina, o con safranina acquosa-alc.

e bleu di anilina, e meglio di tutto coll'eccellente metodo del *Bizzozero,* della safranina acquosa, alcool picrico, olio di bergamotto. Questo metodo, dà una colorazione spiccatamente elettiva dei nuclei in mitosi mentre quelli in riposo restano quasi affatto incolori.

Con questi metodi mi fu dato osservare delle figure, delle quali sarà più facile rendersi un'idea osservando i disegni, che non leggendo una descrizione; si tratta di cellule giganti, il cui nucleo, non ha più il solito aspetto di bisaccia o di ammasso di piccoli globi, ma la cromatina si dispone a fili grossi e variamente ripiegati sopra se stessi in direzione raggiata, irregolarmente (Fig. 4, 5, 7).

Figura 5

Figura 6

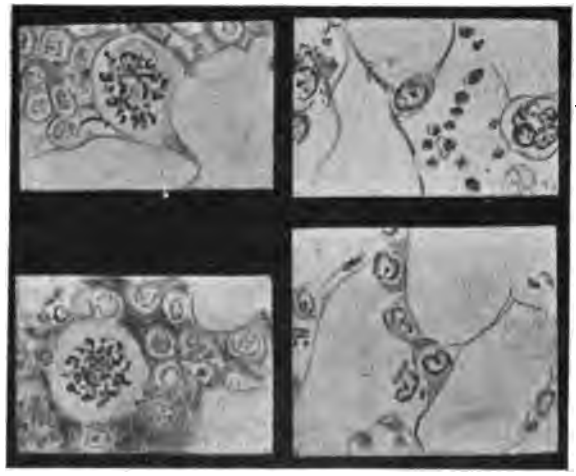


Figura 7

Figura 8

FIGURE 5 e 7. — Due megacariociti in mitosi (pezzo freschissimo) gatto. Colorazione col metodo *Bizzozero* per le mitosi.
FIGURE 6 e 8. — Cellule stellate midollari, con nuclei vesciccolari lobati e assai grossi. Micr. Koritzka. oc. 4, ob. 8*). — *Fotografie di disegni propri.*

La forte affinità per le sostanze coloranti di questi filamenti cromatici fa subito pensare ad una forma di mitosi, e difatti non si possono certo interpretare come forme di alterazione perchè nella stessa sezione, accanto a questi elementi, se ne possono vedere altri che conservano il loro aspetto solito, e perchè si vedono in pezzi bene conservati e fissati assai freschi.

La caratteristica di queste forme, è quella di essere diverse dalle cariocinesi comuni e regolari. Esse si presentano, invece, ir-

regolari, atipiche, multipolari e non è certo facile distinguere in quale fase del processo esse si trovino.

Non è infrequente osservare dei tratti di fili cromatici, ora rigonfiati, ora assottigliati, disposti a *V* coll'apice verso il centro (Fig. 2). Queste forme, più o meno complesse, ma riconoscibili a primo sguardo, si riscontrano, non molto frequenti, negli animali normali. Si possono osservare parecchi preparati senza incontrarne, e generalmente non se ne incontra più di una in una sezione.

Negli animali gravidi da me osservati posso affermare che la loro frequenza è maggiore, e che anzi di rado una sezione di midollo rosso ne è priva, e se ne possono scorgere anche 2, 3 in una sola sezione e talvolta in uno stesso campo del microscopio.

Origine dei Megacariociti. Furono interpretati come derivanti dalle cellule midollari incolore (*Bizzozero* (1), *Foà* e *Salvioli* (2); per confluenza di cellule midollari (*Rustitzky* (12), *Rindfleisch* (8), non escluso da *Denys* (36). Per cariocinesi delle cellule midollari (*Flemming* (11)). Dai globuli bianchi (*Duval* (22)), *Van der Stricht* (47), *Pouchet.* Dagli osteoblasti secondo altri (22).

La maggior parte degli AA. li fanno derivare dalle cellule midollari e linfatiche ed alcuni affermano di aver visto tutte le fasi di passaggio dalle cellule midollari alle cellule giganti.

In verità esistono delle cellule midollari di varia grandezza, ma però mi pare che ci sia sempre una lacuna piuttosto grande per passare insensibilmente dalla cellula midollare alla cellula gigante e non ho potuto osservare la serie continua che va dal mielocita al megacariocita.

Se però ha valore per quasi tutti gli AA. la somiglianza dei nuclei delle une con quelli delle altre, io devo, per essere obbiettivo, dire che ho visto in alcune cellule stellate con scarso protoplasma e fini prolungamenti, dei nuclei molto grossi e perfettamente simili per fina struttura a quelli dei megacariociti; alcuni di questi non erano perfettamente rotondi ma avevano un accenno di lobazione, alcuni ad esempio sembravano unici, visti ad un dato foco del microscopio, e movendo la vite, si rendevano gradatamente sensibili le loro lobazioni (Fig. 6, 8). Oltre a ciò, in cellule affatto simili, ho riscontrato delle fasi di evidente cariocinesi.

Io non voglio con questo affermare, che le cellule giganti derivino dalle cellule stellate midollari, solo ho voluto riferire che in queste cellule esistono pure dei nuclei simili a quelli dei megacariociti ed inoltre osservo che quelle mostrano nella loro connessione col reticolo a mezzo dei loro fini e lunghissimi prolungamenti, un altro punto di contatto che le avvicina ai megacariociti; per cui mi pare più probabile questa ipotesi di quelle degli autori citati.

Circa al loro *significato*, i megacariociti furono ritenuti da alcuni come *eritroblasti* (fabbricatori di emazie), da altri come *fagociti* (*Löwit* 35), da altri ancora come *materiale eccedente di formazione*, da altri come *cellule rasoformative*, da altri come *forme destinate a degenerare* e a servire di *pabulum* ad altre cellule che possono anche utilizzare la loro sostanza cromatica nei periodi di cariocinesi.

Altri le fanno appartenere *all' apparato di sostegno*. *Sakser* dice che esse *danno origine ai mielociti* individualizzando il loro nucleo e ripartendo il loro protoplasma. Il *Foà* stesso che le aveva ritenute fabbricatrici di emazie, in lavori successivi si ricredette e nessuno più, che io sappia, tirò in campo tale interpretazione.

È certo, che anche questo argomento non è ancora risolto e non è facilmente risolvibile; per parte mia mi limiterò ad accenare a quelle funzioni che mi parvero più probabili. Una di queste è la fagocitosi, perchè, mi parrebbe difficile spiegare altrimenti la presenza di cellule e nuclei alterati, inclusi nel protoplasma del megacariocita, e circondati da un alone ialino, simili ad altri elementi che si scorgono nelle vicinanze delle cellule giganti nel midollo.

Oltre a ciò si vedono spesso delle piccole cellule non ancora alterate alla periferia del grande elemento, avvolta in parte dal suo protoplasma, segno che la fagocitosi è appena iniziata.

In certi casi poi si possono trovare di questi piccoli elementi inglobati ed alterati, fino *nell' interno dell' anello nucleare*. (v. fig. 3).

All' idea che i megacariociti appartengano all' apparato di sostegno sarebbe favorevole il fatto delle loro connessioni costanti con questo, ma vi contrasta quello dello loro assenza nei midolli non ematopoietici.

Nessun fatto mi parve potesse far pensare alla loro funzione

vasoformativa se non si voglia dare importanza al reperto, raro del resto, di alcuni megacariociti adagiati e allungati presso l'endotelio della vena centrale del midollo.

Degenerazione. — *Löwit* (35) segnalò un modo di degenerazione nel quale la cromatina scema a poco a poco fino a sparire in toto. Il nucleo si presenta allora come una vescica ricca di incisure e di lobi, che non si colora più sensibilmente. Questo modo di degenerazione fu negato da *Demarbaix.*

Le forme interpretate dal *Löwit* come degenerative io pure le ho viste e devo ammettere la loro presenza in alcuni conigli sani adulti.

Pipistrelli. Nei pipistrelli ibernanti ho potuto osservare un gran numero di cellule giganti; in alcune sezioni di corpi vertebrali, del diametro di tre o quattro millimetri, compreso il midollo spinale, ne potei contare anche cinquanta. In altri pipistrelli invece che avevano da tempo cessato il letargo ne vidi un numero assai minore.

Conclusioni.

1. I megacariociti allo stato fisiologico sono rotondeggianti, della grandezza (negli adulti) di 30, 45 μ; nei feti e animali giovanissimi sono più piccoli.

2. Il loro protoplasma ha aspetti diversi, ora è finamente granulare e molto tingibile; ora presenta granulazioni splendenti più grosse ed è meno colorabile; può contenere dei vacuoli.

3. Il loro *ammasso nucleare* è sempre unico e vescicolare e vario nella sua complessità (i nuclei più complessi hanno forma di sfera cava) possono essere policromatofili e contengono un succo chiaro ed un abbondante reticolo cromatico.

4. I nuclei della II^a^ maniera di *Arnold* sono alterazioni cadaveriche dei precedenti.

5. I megacariociti sono dispersi senz'ordine nello spessore del midollo e la loro quantità è in diretto rapporto colla colorazione rossa dell'organo. Nessun fatto giustifica, secondo me, la loro pretesa funzione eritrocitopoietica.

6. Nei midolli fetali compaiono qualche tempo dopo la for-

mazione della sostanza midollare, quando le cavità ossee cominciano ad allargarsi; e sono più abbondanti presso il termine della vita endouterina.

7. Negli animali giovani sono più numerosi che negli adulti.

8. Aumentano di numero notevolmente nella gravidanza.

9. Sono intimamente connessi col reticolo di sostegno.

10. Sono con tutta probabilità fagociti; tanto negli stati patologici quanto negli animali sani.

11. È probabile che prendano origine dalle cellule stellate del connettivo piuttosto che da altre cellule (per esempio dai mielociti) come vorrebbero alcuni AA.

12. La ipotesi più precisa circa alla loro riproduzione è la presenza di cariocinesi, atipiche, irregolari (forme di mitosi multipolari furono descritte ancora. (*Lustig* (48), *Babes* (37) ecc.).

13. Tali forme di mitosi sono più frequenti negli animali gravidi.

14. Le cellule giganti sono più numerose nei pipistrelli ibernanti che in quelli che sono usciti dal letargo [1].

Bibliografia.

1. G. Bizzozero, Studi sul midollo delle ossa. (Il Morgagni, Napoli, 1869; Rendic. del R. Istit. Lombardo di Scienze e Lett., 1869).
2. Foà e Salvioli, Ricerche sull'origine dei globuli rossi del sangue. (Arch. per le Sc. Mediche, Vol. IV, N. 1, 1881).
3. Foà, Nota sull'ematopoiesi. (Arch. per le Sc. Mediche, Vol. V, N. 21, 1882).
4. Robin, Mémoire sur l'existence de deux espèces d'éléments anatomiques qui se trouvent dans le canal medullaire des os. (Comptes Rend. et Mém. de la Soc. de Biol., 1849).

[1] Mentre il presente lavoro era già in tipografia, potei avere, gentile omaggio dell'A., due note del Dott. Saverio Verson (*Sulla struttura dei Megacariociti*, Bollettino della Soc. Med. Chir. di Pavia, Seduta del 26 gennaio 1906; *Sulla presenza di elementi cellulari identici ai Megacariociti nella ghiandola tiroide*, Ibidem, Seduta del 9 marzo 1906).

Le ricerche accurate, vertono in alcuni punti su temi che io pure ho studiati; ma le conclusioni e le interpretazioni nostre, sono in qualche argomento assolutamente diverse. Ad onta di ciò, non posso rinunciare a quanto io ho osservato e dedotto, lieto, che almeno in qualche punto i nostri risultati collimino.

5. P. Foà, Nouvelles recherches sur la produc. des élém. colorés du sang. (Arch. It. de Biol., 1892).
6. Hofmann und Langerhans, Ueber den Verbleib des in die Circulation eingef. Zirmobes. (Arch. path. anat. und Phisiol., Vol. 48, 1869).
7. Morat, Contributions à l'étude de la moelle des os. (Thèse de Paris, 1873).
8. Rindfleisch, Ueher Knochenmark und Blutbildung. (Archiv. f. mikr. Anatom., Bd. XVII, 1880-1879).
9. Neumann, Ueber die Bedeutung des Knochenmarkes für die Blutbildung. (Arch. der Heilkunde, Vol. X, 1869).
10. Bizzozero e Torre, Sulla produzione dei globuli rossi nelle varie classi dei vetrebrati. (Arch. per le Sc. Mediche, Vol. VII, N. 24, 1884).
11. Flemming, Zellsubstanz. Kern und Zelltheilung. (Arch. für mikrosk. Anatomie, S. 331 u. f., 1882).
12. Rustizky, Untersuchungen über Knochenresorption und Riesenzellenn. (Virch. Arch., Bd. 59, 1874).
13. C. Vasiliu, Bukarest 1883, riassunto nelle Analyses et Extraits des travaux Français et Etrangers. (Journal de l'Anat. et de la Phys. Norm. et Path., 1883).
14. G. Tizzoni, Exp. et Recherches sur la fonction hematopoietique et sur la reproduction totale de la Rate. (Arch. italiennes de Biol., 1882).
15. Arnold, Beobachtungen über Kerne und Kerntheilungen in den Zellen des Knockenmarkes. (Archiv. f. path. Anat. U. Phisiol. und Klinische med., Vol. XCIII, 9 f. Bd. III, Hft. 1°, 1883.
16. M. Cornil, Sur la multiplication des céllules de la moëlle des os, par division indirecte dans l'inflammation. (Arch. de Phys. norm. et pathol., 1887, III Serie, T. 10, Paris).
17. J. Denys, La citodiérès des cellules géantes, et des petites céllules incolores de la moëlle des os. (La céllule, T. II, fasc. 2°, 1887).
18. J. Arnold, Zur Morphologie und Biologie der Zellen des Knochenmarks. (Virchow's Archiv, Bd. 140, Folge XIII, Bd. X, pag. 411).
19. D. Baiardi, Riproduzione del midollo osseo. (Arch. per le Sc. Med., Vol. V, n. 4, 1882).
20. G. Bizzozero, Sulla produzione dei globuli rossi del sangue nella vita extra-utetina. (Giorn. della R. Accad. di Med. di Torino, pag. 24, 1882, opp. Arch. per le Sc. Med., Vol. V).

21. Cornil et Ranvier, Trattato d' istol. norm. e pat.
22. (Sala) Mathias Duval, Compendio d' istologia. Torino, Unione tip. edit., 1899).
23. Foà, Sul midollo osseo dei colombi nella guarigione delle fratture. (Giornale della R. Accad. di Torino. Nota preliminare, n. 9, 1903).
24. Foà e Cesaris Demel, Giorn. della R. Acc. di Torino, giugno 1899.
25. Foà, Giorn. della R. Accad. di med. di Torino, n. 8, agosto 1898.
26. H. Demarbaix. Division et Dégenérescence des cellules géantes de la moëlle des os. (La Cellule, 1889 ; mémoire deposé le 15 juillet 1888).
27. Arnold, Weitere Beobachtungen über die Theilungsvorgänge an der Knochenmarkzellen und weissen Blutkörperchen. (Virch. Arch., Bd. X, CVII, 1884).
28. Arnold, Ueber kern. und Zelltheilung acuter Hyperplasie der Lymphdrüsen und der Milz. (Virch. Arch., Bd., XCV, 1884).
29. Werner, Ueber Theilungsvorgänge in dem Riesenzellen des Knochenmarkes. (Virch. Arch., Bd. CVI, 1886).
30. Ayoma, Pathologische Mittheilungen. (Virch. Arch., Bd. CX. 1886).
31. Arnold, Ueber Theilungsvorgänge an den Wanderzellen. (Arch. f. mikr. Anat. 1887, Bd. XXX, pag. 255 e 256).
32. Arnold, Weitere Mittheilungen über Kern. und Zelltheilung in der Milz. (Virch. arch., Bd. XXI, 1888).
33. J. Denys, Quelques remarques sur la division des cellules géantes de la moëlle des os. (Anat. Anz., n. 7, 1888).
34. Schottlender, Ueber Kern und Zelltheilungsvorgänge in den Endothel der Entzundeten Hamhaut. (Arch. f. mikr. Anat. Bd. XXXI, 1888).
35. Löwit, Ueber Neubildung, ecc. (Sitz. Ber. der Akad. z. Wien., Bd. XCII-III Abth., 1885).
36. J. Denys, Quelques remarques à propos du dernier travail d'Arnold sur la Fragmentation indirecte. (La Cellule, 1889, Mém. dep. le 1 juillet 1889).
37. Babes, Bukarest: Ueber epitheliale Knospenbildung und Riesenzellen. (Verhandlungen der Deutschen Pathol. Gesellschaft. Achte Jahrgang 1904, Jena 1905).
38. Geelmuyden, Das Verhalten des Knochnmarks in Krankeite, und die physiologische Function desselben (Virch. Arch., Bd. 106).

39. E. Krompecher, Ueber die Mitose der Kerniger Zellen und die Beziehung zwischen Mitose und Amitose. (Arch. fur path. Anat. und. Phisiol. und Kl. Med., Bd. 142, Folge XIV, Bd. II, pag. 447).

40. M. Heidenhaim, Ueber Bau und Function der Riesenzellen (Megacaryociten) in knochenmark. (Sitzungsberichte der Physik. Med. Gesellschaft. Jahrgang 1894. Wurzburg, 1895).

40[a]. Neue Untersuchungen ueber die Centralkörper und ihre Beziehungen zum Kern u. Zellenprotoplasma. (Arch. f. Mikr. An., Bd. XLIII, 1894).

41. V. Porcile, Trapianti di midollo osseo. (Lo Sperimentale, Fasc. I, 1906).

42. Jackson Clarence, Zur Histologie und Histogenese des knochenmarkes. (Arch. f. Anat. u. Physiol., 1904).

43. Howell, Obs. upon the occurrence, structure and function of the giant celles of the marrow. (Journ. of Morphology. Boston. Vol. IV, 1890).

44. H. Ströbe, Kerntheilung u. Riesenzellenbildung in Geshwülsten u. im Knochenmark. (Ziegler's Beiträge, Bd. VII, 1890).

45. K. Hess, Ueber Vermerhrungs-und Zerfallsvorgänge an den grossen Zellen in der acut. hyperpl. Milz der Weissen Maus. (Ziegler's Beiträge, Bd. VIII, 1890).

46. A. Trambusti, Ricerche citologiche sul mid. delle ossa nella difterite. (R. Ist. di studi super., Firenze, 1896).

46[a]. Le cellule giganti del mid. osseo nella anemia acuta. (Accad. di Sc. Med. e nat., Ferrara, 1897).

47. Van der Stricht, Recherches sur la structure et la division des cellules géantes. (Verh. d. X internat. med. Congresses, T. II, 1890).

48. A. Lustig, Patologia Generale. Milano, 1906.

[Dall'Istituto di Patologia Generale della R. Università di Roma
diretto dal Prof. A. Bignami].

DI UN REPERTO DI MIDOLLO OSSEO IN UN POLMONE DI CONIGLIO.

(Con una tavola)

Dott. GUGLIELMO BILANCIONI.

Su la penetrazione nel torrente circolatorio di elementi parenchimatosi — prescindendo dalla migrazione endovasale delle cellule di neoplasmi, cancri e sarcomi, — i quali inducono il formarsi di un trombo, la letteratura scientifica è ricca di lavori esaurienti, che ne mettono in luce l'etiologia, il meccanismo e i postumi.

Le condizioni determinanti di queste embolie esogene sono disparate: *Hess*, *Jürgens*, *Schmorl*, *Zenker*, hanno trovato l'immissione di cellule epatiche in molte parti del sistema vascolare, dietro traumi; *Klebs*, *Lubarsch*, *Recklinghausen* per intossicazioni o infezioni, e con particolare frequenza nella eclampsia puerperale e nella corea. Parimenti in forme eclamptiche gravidiche si sono osservati (*Schmorl*, *Lubarsch*) casi di embolia prodotti dalle cellule deciduali o da quelle del sincizio. Si è trovata la penetrazione in circolo di cellule giganti del midollo osseo (*Aschoff*, *Lubarsch*) in casi di interventi chirurgici sul femore, di carie tubercolare delle epifisi articolari, nel decorso di varie malattie, specie d'infezioni acute. In un individuo, dopo una ferita al costato sinistro, sopraggiunse una pleurite, guarita con esito di aderenze molteplici, ma permase una bronchite suppurativa limitata alla parte offesa: all'autopsia (la morte accadde per un ascesso cerebrale secondario all'ultima affezione ricordata) il *Foà* rinvenne in una delle principali diramazioni dell'arteria polmonare del polmone destro, im-

mune da flogosi, un trombo risultante in parte di epitelio cilindrico vibratile dei bronchi, e mise in tal guisa in evidenza la possibilità del trasporto embolico di questi elementi.

Il caso che riporto presenta una certa importanza non tanto per la natura del tessuto costituente l'embolia, quanto perchè esso, per il suo contegno, forma eccezione a una regola ammessa come assiomatica, senza discussione, da tutti gli autori.

* * *

In un coniglio albino, di media taglia, con organi interni e arti integri (la motilità era normale) [1], di cui mi serviva per alcune esperienze su l'apparato pleuro-polmonare, rinvenni nel lobo inferiore del polmone sinistro — e soltanto in quello — una formazione circoscritta di midollo osseo. Il tessuto polmonare venne colorato con ematossilina ed eosina, col metodo di Van Gieson, e con cocciniglia alluminosa; esso come si era rilevato macroscopicamente, anche al microscopio, appariva in perfetto stato fisiologico.

La formazione in discorso dà l'immagine di un frammento di midollo delle ossa lunghe, in cui si vedono, attorniati da una parete di cui studieremo più oltre i caratteri, i diversi elementi istologici fittamente annidati su un tenue tessuto adenoide, che lascia qua e là larghe aree rotondeggianti, onde l'aspetto spiccatamente reticolato, a grosse maglie, di tutto il frammento; quelle aree, che variano di grandezza e di rapporti nei vari preparati, e quindi mutano la disposizione e l'aspetto degli accumuli cellulari, dovevano essere già occupate da grasso, il quale venne disciolto durante la fissazione in alcool.

Rispetto agli elementi staminali propri, si vedono in modo netto i leucociti del midollo normale — linfociti e cellule midollari (mielociti) — e i megacariociti di *Howel* o cellule giganti a nucleo centrale in gemmazione di *Bizzozero*, questi ultimi in

---

[1] Il *Ribbert* ricorda anche una semplice succussione ossea come causa di embolismo grasso, e afferma di aver potuto riprodurre sperimentalmente il fatto nel coniglio; con ogni probabilità ciò può estendersi alle embolie parenchimatose. E a tal riguardo, nella eclampsia, dovranno prendersi in considerazione gli scuotimenti convulsivi del corpo, i quali facilitano il distacco delle cellule.

copia minore dei primi. Vi sono anche alcune cellule giganti, a nuclei multipli, o mieloplassi di *Robin*. Non ci si può pronunziare indiscutibilmente su la presenza degli eritroblasti; tuttavia, anche con le preparazioni di tecnica comune, si vedono alcuni elementi, che, poveri di citoplasma, presentano un grosso nucleo, molto colorato, avente i caratteri propri del nucleo degli eritroblasti; il che depone pel fatto che questo midollo ha mantenuta la funzione sua autonoma. Usati, per il controllo, in successive sezioni i metodi di colorazione specifici, non si rinvenne più la inclusione midollare. Notevoli in alcuni tagli le cellule eosinofile mononucleate caratteristiche.

Meglio di qualunque minuziosa descrizione valgono i disegni che riproducono questo frammento: pure è bene fermarsi su alcune particolarità. Esso è separato dal tessuto polmonare da una specie di capsula che evidentemente è una parete vasale modificata, atrofica, per la presenza nel lume del vaso del tessuto midollare e la consecutiva abolizione della tensione normale; questo residuo di parete consta in alcuni preparati di un duplice strato di cellule connettivali e muscolari, con nucleo più o meno allungato, e mancante di un endotelio, mentre in altri ha uno spessore maggiore e finalmente dimostra la configurazione caratteristica, peculiare di una parete arteriosa. Anche a ridosso di essa il parenchima polmonare non rivela alcuna diversità dal restante, nè si nota reazione intorno: o le cellule alveolari ne stanno ad immediato contatto, o ne sono separate da lievi lacinie che formano un tenue reticolo. In genere questa barriera è ininterrotta, ma in un preparato si vede come una soluzione di continuo (forse la proiezione di un vasellino) e alcune cellule midollari fuoriescono dal suo ambito e si perdono nel parenchima del polmone. A un certo punto la formazione, in complesso, da lievemente oblunga che era in sezione trasversale, aumenta di molto il diametro maggiore, e si continua a uno dei poli in una propaggine a gomito, che si delinea come un vaso che percorre per un certo tratto il campo del microscopio e ha poi due sbocchi; in corrispondenza di questi si vedono le cellule midollari, sempre frammiste a grosse cellule adipose — come oltrepassati i limiti offerti dalla parete vasale — immettersi nel parenchima polmonare e confondersi con i suoi elementi.

Tutta la formazione descritta, nelle prime sezioni è bene isolata, e ha solo in prossimità un bronco; in quelle successive si avvicina di molto a questo (che poi si biforca), ma anche quando è più intimo il contatto loro, restano individualizzate le strutture dei due organi. In nessun punto della produzione midollare si sono trovate lamelle ossee.

* * *

Escluso nella interpretazione di questo reperto un *error loci*, una produzione eterologa per un germe aberrato nel periodo dello sviluppo, non si può trattare che di una formazione originata da un'embolia. Ora le embolie parenchimatose o cellulari e di grasso provenienti dal midollo osseo, in svariate condizioni patologiche, occludono specialmente i capillari polmonari, ma subiscono in breve alterazioni regressive per cui presto scompare il protoplasma delle cellule, onde se ne trovano a stento dei frammenti o dei nuclei nelle minime arborizzazioni vasali, mentre il grasso può venire eliminato con le urine. Il *Foà*, trattando delle embolie parenchimatose, scrive: « Queste varie sorta di elementi cagionano trombi più o meno ricchi di fibrina: gli elementi midollari sono quelli che hanno il minor potere coagulante. Nessuno degli elementi inclusi nel trombo ha facoltà di moltiplicarsi, e il loro destino è quello di essere riassorbiti a diversa distanza di tempo a seconda della loro provenienza, delle loro proprietà e del potere assorbente dei succhi parenchimatosi.... »

Nel caso nostro si ha un tessuto evidentemente vitale, ben conservato, con sistemazione organica completa, *risultante esclusivamente di midollo osseo*, il quale, sorpassati i limiti della parete vasale che da prima lo conteneva, si espande nella trama del polmone: e dovendone attribuire la genesi ad un'embolia si è indotti a pensare a una successiva proliferazione del germe, che avrebbe conservato una vivace capacità di rigenerazione [1], quasi

[1] *Haasler* (Arch. für klin. Chir., L, 1896) ha studiato la rigenerazione fisiologica del midollo osseo: praticato in giovani conigli lo svuotamento parziale della tibia, la esaminò in un tempo variabile da 1 a 56 giorni dopo l'intervento. Vide che le cellule midollari degenerano in vicinanza del coagulo sanguigno formatosi dietro l'escisione del midollo e sono sostituite da una proliferazione del connettivo che offre i caratteri del tessuto embrionale e rimpiazza a poco a poco il coagulo che, riassorbito alla periferia, fornisce del

all'attecchimento di un *innesto eteroplastico.* È noto quanto gravi siano le discussioni teoriche e discordi i responsi sperimentali intorno ad esso; e per certo si eviterebbe ogni difficoltà con l'ammettere una metastasi per la via sanguigna, mossa da un tumore del midollo osseo, da un *mieloma,* la quale avesse riprodotta in un punto lontano dall'origine la struttura della neoplasia primitiva.

Ma ancor qui nascono dei forti dubbi: « .... neppure l'espressione di mieloma — scrive il *Bignami,* nel suo lavoro intorno all'arduo argomento delle *linfomatosi sistemiche midollari* — mi pare felicemente scelta dal *Rustizky* e adottata da *Kahler*, da *Klebs* e da altri: essa fa pensare ad una neoplasia, la cui struttura sia, se non identica, almeno simile a quella del midollo osseo; ma l'esistenza di un tumore con questi caratteri non è stata, ch'io sappia, fino ad ora dimostrata da nessuno. » Ora, il mieloma è generalmente considerato come una neoplasia del midollo osseo (che si produce simultaneamente in numerose ossa, senza limiti distinti di fronte al tessuto ambiente), che si compone di cellule rotonde d'eguale volume, che ricordano le forme mononucleate del midollo normale, e vi manca o esiste appena traccia di sostanza intermediaria fibrillare: qui invece la formazione contiene tutti o quasi gli elementi peculiari del midollo in condizioni fisiologiche, senza prevalenza morbosa o atipica dell'uno sugli altri. Infine, dalle osservazioni raccolte, si ammette dagli autori che il tumore in parola non dimostra una notevole tendenza a produrre metastasi negli organi interni.

Si è di fronte quindi ad una embolia di un piccolo frammento di midollo osseo normale, il quale fermatosi in un vaso polmonare, ha proliferato, riproducendo la struttura della matrice e invadendo anche — dopo oltrepassata la tunica vasale — il tessuto del polmone. Si conclude che non è senza eccezione la legge, in modo concorde accettata dagli anatomo-patologi, secondo la quale gli elementi che compongono le embolie in un tempo più o meno breve regrediscono e degenerano.

---

pigmento nella parte centrale. Il tessuto embrionale, trasformato in seguito in tessuto gelatiniforme, subisce una immigrazione di piccole cellule midollari, i globuli rossi proliferano rapidamente e i leucociti si metamorfosano in cellule midollari e in mieloplassi. Il tessuto gelatiniforme riveste i caratteri del tessuto reticolato e racchiude tutti gli elementi del midollo osseo normale.

Bibliografia.

AHRENS, Beiträge z. klin. Chir., XIV, 1896.

A. BIGNAMI, Sopra alcune neoformazioni sistematiche midollari ed osteoperiostali. (Annali di med. nav., IV, 1898).

M. CARRARA, Contrib. statistico alla embolia adiposa polmonare nei suoi rapporti con la medicina legale. (Giorn. di med. leg., 1897, N. 5).

P. CONTI, Albumosuria e neoplasie sistematiche delle ossa. (La Clinica medica ital., XLI, 211, 1902).

G. DE GROUBÉ, De l'embolie graisseuse. (Rev. de Chir., 1895).

P. FOÀ, Contrib. allo studio delle trombosi prodotte da elementi parenchimatosi. (Giorn. R. Accad. di medicina di Torino, LVIII, 694, 1895).

E. KAUFFMANN, Trattato di anatomia patol. speciale, Milano.

O. LUBARSCH, Zur Lehre von der Parenchymzellenembolie. (Fortschritte der Medicin, Bd. 11, N. 20-21, 1893; vi sono citati i lavori di Aschoff, Hess, Klebs, Schmorl, Zenker, Ziegler).

A. LUSTIG, Patologia generale. Milano, 1901.

E. ORLANDI, Contrib. allo studio dell'embolismo grasso. (Giorn. R. Acc. di Med. di Torino, 282, 1895).

H. TRIBOULET, nel Dictionnaire de Physiologie di Ch. Richet, Paris, V, 1901.

C. T. VAN VALCKENBURG, Sur l'origine de la graisse dans les embolies graisseuses. (Sem. Méd., 302, 1898).

R. VIRCHOW, Embolie graisseuse des poumons chez une éclamptique. (Ib., 78, 1890).

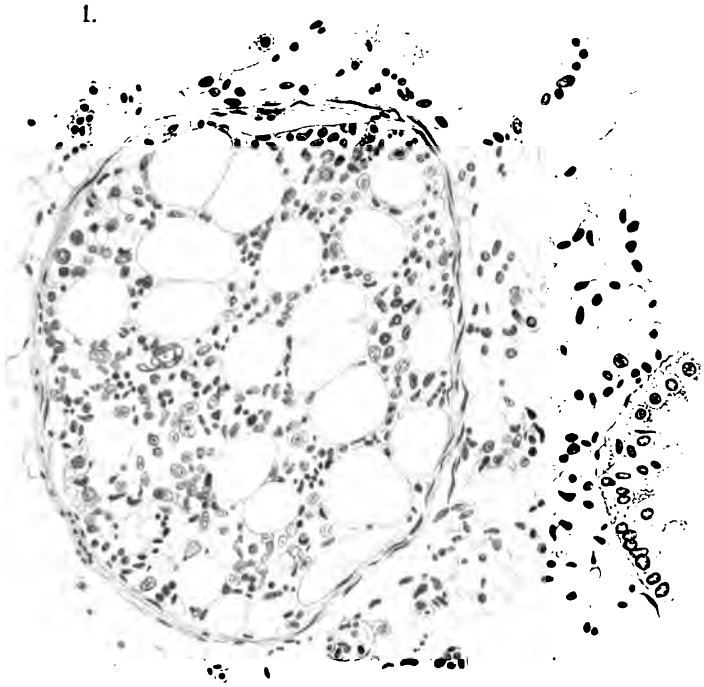
K. WINKLER, Das Myelom in anatomischer und klinischer Beziehung. (Virchow's Arch., CLXI, 252-284, 1900).

Spiegazione della tavola.

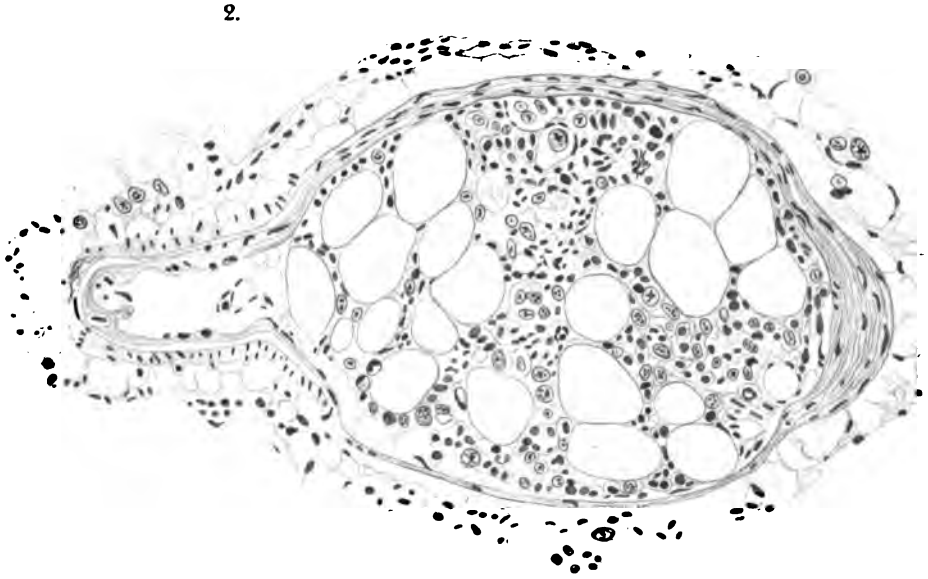
FIGURA 1. — Sezione trasversale del vaso contenente l'embolia di tessuto midollare: la parete vasale è assottigliata, atrofica, priva di endotelio. I caratteri degli elementi midollari sono stati descritti nel testo.

FIGURA 2. — Sezione successiva, analoga alla precedente: la parete vasale si avvicina all'aspetto normale.

1.



2.



G. Bilancioni — *Di un reperto di midollo osseo in un polmone di coniglio*

[Dall'Istituto di Anatomia Patologica di Firenze
diretto dal Prof. G. Banti].

SULLE ORIGINI DELLE AGGLUTININE NEL TIFO.

Dott. FERDINANDO AZZURRINI, 2° aiuto.

Il problema della origine delle agglutinine ancora non è stato con certezza risoluto.

Per quanto dal 1896 ad oggi (dall'epoca cioè in cui *Gruber* ed il suo allievo *Durham* (1) fecero la loro prima comunicazione alla Società Reale di Londra sul fenomeno dell'agglutinamento dei batteri da essi per primi osservato, e che contemporaneamente a loro *Widal* (2) stabilì la grande importanza di tale reazione per le ricerche cliniche con la dimostrazione che il siero degli uomini ammalati di tifo acquistava proprietà agglutinante già nelle prime due settimane della malattia) centinaia e centinaia di lavori sieno stati pubblicati, e sulla importanza diagnostica della reazione di *Gruber-Widal*, e sulla specificità del fenomeno agglutinante, e sui rapporti delle agglutinine con le batteriolisine, e sulla natura dell'agglutinazione, e sulla applicabilità alla formazione di esse della teoria delle catene laterali dell'*Ehrlich*; poche relativamente sono state le ricerche circa al luogo dove si formino, e quasi tutte con risultati incerti; cosicchè, si può dire, tuttora si ignora in quali organi esse siano prodotte.

Gruber (3) credeva che le agglutinine fossero prodotte dai leucociti polinucleati, ma *Achard* e *Bensaude* (4) dimostrarono questa opinione non corrispondente al vero avendo osservato che mentre il plasma di un animale immunizzato per il tifo, privo di elementi

figurati, ha lo stesso potere agglutinante o poco meno del plasma molto ricco in leucociti; una emulsione di questi per quanto tuttora viventi, separati dal plasma, non ha alcun potere agglutinante.

Courmont (5) in seguito ai risultati ottenuti dalle sue ricerche su cadaveri di tifosi, è di parere che la sostanza agglutinante si formi nel sangue perchè questo possiede sempre un potere di agglutinazione maggiore che non gli estratti di tutti gli altri visceri.

Arloing (6) pure, nella pneumonite dei vitelli trovò che il potere agglutinante era sempre maggiore nel siero che in qualsiasi altro viscere e credè che la sostanza agglutinante non si formasse nel sangue, ma nel punto ove fu fatta la inoculazione.

Di questa opinione erano anche *Achard* e *Bensaude*, *Widal* e *Sicard* (7), ecc., ma le loro ricerche per provare la origine delle agglutinine nel luogo della iniezione delle culture batteriche donde poi avrebbero dovuto riversarsi in circolo, andarono fallite.

Fodor e *Rigler* (8) trovarono nelle cavie che il siero del sangue ha un potere agglutinante più elevato di quello della bile e degli estratti della milza e del fegato.

Taurelli-Selimbeni (9) non riuscì a trovare agglutinazione nè nel cellulare sottocutaneo nè nel peritoneo di un cavallo immunizzato contro il colera, mentre in *vitro* potè osservare come il siero dello stesso cavallo offriva bene evidente il fenomeno della agglutinazione.

Pfeiffer e *Marx* (10) avendo dimostrata la importanza della milza e del midollo osseo nella formazione delle sostanze immunizzanti per aver trovato che nei conigli immunizzati contro il colera, quegli organi possiedono durante i primi giorni un potere immunizzante molto maggiore che non il siero; espressero la opinione che pure le sostanze agglutinanti nei primi giorni sieno accumulate più copiosamente nella milza e nel midollo osseo che non nel siero stesso.

Nicolle (11) è di opinione che il comparire del potere agglutinante nel siero di un animale inoculato con un batterio, sia legato alla contemporanea inoculazione della sostanza agglutinante che sarebbe formata dai bacilli stessi.

Van Emden (12) constatò con ricerche sul *bacillus aerogenes*

che nei conigli, le sostanze agglutinanti specifiche si formano dapprima e principalmente nella milza, e poi anche nelle ghiandole e nel midollo osseo, ove se insorgono dopo alcuni giorni, si mantengono però molto più a lungo. E non in questi soli organi potè osservarne la presenza, ma bensì anche in altri quali il fegato i polmoni ed i reni; tantochè egli è tratto a conchiudere, che « anche ammesso che il tessuto linfoide sia il luogo principale ove si formano le sostanze agglutinanti, esistono anche altri organi, per esempio il fegato, i reni, i polmoni, nei quali, benchè in grado minore, avviene una produzione di agglutinine.

Però sono necessarie ulteriori ricerche per stabilire se anche altri visceri quali l'ovaio, ecc., oppure anche tutte le cellule del corpo sieno capaci di produrre queste sostanze; e se d'altra parte vi sieno dei tessuti che le accumulino in sè una volta che sieno formate, e che forse le distruggano. »

Deutsch (13) nelle cavie immunizzate per il tifo vide che nè il fegato nè i reni nè le capsule surrenali contengono tracce di agglutinine.

Gli organi linfopoietici (milza, midollo osseo e ghiandole) ne contenevano quantità varie, che però non superavano mai quelle contenute nel siero.

La splenectomia praticata prima della immunizzazione non ne impediva la formazione mentre la impediva se la milza veniva tolta da tre a cinque giorni dopo la iniezione dei batteri.

Dunque secondo l'A. la milza dovrebbe contenere prodotti batterici che permettono la formazione dell'agglutinina. Egli osservò anche in quasi tutte le cavie, che i polmoni possedevano un potere agglutinante molto maggiore di quello del siero di sangue.

Non dà però a questo fatto una grande importanza, giacchè, dice, « che questa azione dell'estratto polmonare non è specifica, essendo questo il primo liquido animale conosciuto, che pure agendo fortemente come agglutinante, non contiene affatto anticorpi ».

Gengou (14) nelle sue ricerche di immunizzazione col bacillo del carbonchio attenuato, giunse al risultato che il sangue è sempre più ricco in agglutinine che non i vari organi.

Dunque questi ultimi, secondo lui, non prendono alcuna parte alla formazione di queste.

Metchnikoff però, crede che egli non abbia sperimentati gli organi abbastanza presto, cioè nei primissimi stadi della formazione delle agglutinine, e si dichiara concorde nel modo di vedere di *Van Emden.*

Rath (15) rivolse i suoi studi alla soluzione della questione sulla provenienza delle agglutinine nel tifo addominale; ed in primo luogo cercò di stabilire la influenza della milza sull'agglutinazione iniettando sottocute a dei conigli previamente smilzati, quantità stabilite di cultura di tifo in brodo scaldata per 5 m[1] a 56°; poi in una seconda serie di esperienze, togliendo la milza a dei conigli alcuni giorni dopo averli iniettati con la brodocultura tifica.

Trovò che l'estratto di milza in 8 su 9 conigli non aveva nessun potere agglutinante; e solo nel 9° ve l'osservò minimo, mentre il siero di sangue degli stessi animali lo aveva molto elevato.

Anche gli estratti del midollo osseo e delle ghiandole linfatiche si comportavano in modo identico a quello della milza. Egli conchiuse dunque, che nè la milza, nè il midollo osseo, nè le ghiandole linfatiche mostrano di avere influenza sulla formazione delle agglutinine nella infezione tifosa sperimentale dei conigli.

Le ricerche di *Mauro Jatta* (16) col bacillo del tifo portano parzialmente una conferma ai risultati ottenuti da *Van Emden* col bacillus aerogenes. Egli vide che dopo 2-4 giorni dall'iniezione della emulsione batterica, il potere agglutinante dell'estratto splenico è notevolmente più alto che quello del siero: che dopo 4 giorni avviene l'equilibrio fra siero e milza; e che dopo 8 giorni l'estratto splenico ha un potere notevolmente inferiore.

Castellani (17) trovò costantemente che il contenuto in agglutinine dei vari organi è sempre minore del contenuto del sangue.

Figari (18) propenderebbe ad ascrivere ai leucociti del sangue la capacità di produrre queste sostanze, o per lo meno, l'ufficio di tenerle in deposito.

R. Kraus e *J. Schiffmann* (19) per ciò che riguarda le agglutinine hanno osservato « che esse possono apparire in una proporzione apprezzabile nel siero senza che esistano simultanea-

mente negli estratti degli organi » : « che in modo costante, il titolo agglutinante del sangue sorpassa sensibilmente quello degli estratti degli organi »: « che nè i globuli bianchi nè le emazie fabbricano agglutinine ».

« Tenendo conto di tali fatti, come pure delle loro constatazioni tendenti a provare che le agglutinine sono prodotte nel sistema vascolare, essi sono portati a concludere che molto probabilmente sono gli endoteli vascolari che presiedono alla formazione delle sostanze agglutinanti ».

Conchiudono che « contrariamente a ciò che succede per gli anticorpi batterici che nascono dalla milza, midollo osseo e ghiandole linfatiche; la genesi delle precipitine e delle agglutinine si opera nel sistema vascolare ».

Questo, a mia conoscenza, è quanto è stato fatto su tale argomento.

Riassumendo, i risultati ai quali sono giunti i sopracitati autori sono questi :

Da un lato vi è chi sostiene che nessun organo produce agglutinine, ma che queste si originano, nel sangue circolante per alcuni; per altri invece sono date dai leucociti.

Dall'altro lato si vuole che i visceri le producano.

In questo campo però vi è diversità di opinioni, giacchè alcuni sostengono che si originano nella sola milza, altri negli organi ematopoietici, altri infine, in tutti gli organi del corpo, niuno eccettuato.

Alcuni poi vogliono che si formino nei tessuti, nel punto ove venne fatta l'inoculazione donde si verserebbero poi nel torrente sanguigno; altri che sieno prodotte dai batteri iniettati, altri che la loro formazione si operi nel sistema vascolare.

Come si vede dunque, questa questione non è stata ancora ben definita; ed è quindi merito dell'opera il riprenderla per cercare di risolverla sia per mezzo di nuove esperienze, sia ripetendo sistematicamente quelle già fatte.

* * *

Come animali da esperimento scelsi i cani; e come mezzo per produrre in essi le agglutinine, le tossine del tifo, per ottenere le quali usai l'identico metodo già dal Dott. *G. Massart* e

da me (20) tenuto per le nostre ricerche circa « L'azione delle tossine tifiche sulla morfologia del sangue e sugli organi ematopoietici ».

« Virulentai perciò un campione di bacillo di *Eberth* ottenuto in cultura pura dalla milza di un tifoso, passandolo per il peritoneo di un certo numero di cavie e ricoltivandolo dal sangue del cuore di queste, fintantochè diluendo un' ansa di cultura in agar di 20 ore in 1 cc. di brodo sterile, ed iniettando questa emulsione contenente circa 2 mgr. di cultura, nel peritoneo di una cavia del peso di gr. 250 circa, questa non moriva in meno di 24 ore.

Col sangue raccolto asetticamente dal cuore di questa ultima cavia feci delle disseminazioni in agar; e dopo essermi accertato che le colonie che si sviluppavano in questi tubi di agar erano realmente di bacillo del tifo, infettai con queste dei larghi palloni di vetro contenenti 1 litro di brodo sterile nutritivo fatto con infuso di carne, col 5 % di peptone *Witte* ed il $^1/_2$ % di cloruro sodico, ed a reazione neutra.

Tali palloni, così infettati, li tenni in termostato alla temperatura di 37° per 5 giorni; poi 2 giorni in luogo oscuro alla temperatura ambiente, e l' 8° giorno ne filtrai il contenuto attraverso candele *Chamberland F.* distribuendolo in piccoli palloni sterilizzati nella misura di 250 cc. per ciascuno, che tenni 3 giorni ancora in termostato a 37° per assicurarmi che fosse perfettamente sterile ».

È con questo liquido che intrapresi le mie ricerche.

Avanti però di incominciarle, mia prima cura fu di vedere se il siero del sangue dei cani normali avesse per proprio conto proprietà agglutinanti sul bacillo del tifo.

A tale scopo, da profondi tagli fatti sulla faccia interna degli orecchi di alcuni di tali animali raccolsi in tubi sterilizzati tanto sangue che mi desse una quantità di siero sufficiente per le esperienze che volevo fare; e con questo procedei alle prove di agglutinamento su cultura in brodo dello stesso campione di tifo del quale poi mi servivo per la preparazione delle tossine.

Per la misurazione del potere agglutinante del siero di sangue in esame sulla brodocultura io mi sono servito di due pipette di vetro esattamente calibrate, di cui una della capacità di 1 cc. gra-

duato al centesimo, l'altra divisa in 10 parti ognuna delle quali equivaleva ad 1 mm^3.

Con la prima misuravo la cultura in brodo, con l'altra il siero che mescolavo insieme entro piccoli tubi di vetro previamente sterilizzati.

Arrivai così a fare le diluizioni in modo assolutamente esatto con differenze massime di $^1/_{25}$, incominciando da mescolare 1 di siero su 10 di cultura ed andando fino ad 1 : 2000 ed anche a più occorrendo.

I tubetti contenenti la miscela, disposti entro appositi sostegni e sistemati in modo da poter rilevare a colpo d'occhio il limite massimo di potere agglutinante cui potesse giungere il siero in esame, li mettevo in termostato a 37° dove li tenevo per 3 ore.

Trascorso questo tempo, li toglievo di là, ed osservavo nella scala dei tubi fino a qual punto era avvenuto l'agglutinamento dei batteri che riconoscevo per ciò, che nella cultura la quale dapprima era uniformemente torbida, la metà superiore era divenuta perfettamente limpida, mentre la metà inferiore conteneva una grande quantità di piccoli fiocchi biancastri che le davano un aspetto quasi granuloso; una parte dei quali era già depositata sul fondo.

Per maggiore esattezza controllai sempre gli agglutinamenti così ottenuti in vitro, con l'esame della parte sedimentata in goccia pendente, assicurandomi in tal modo (con la osservazione che i bacilli, oltrechè essersi riuniti in ammassi, avevano perduta completamente la loro motilità) dell'avvenuta reazione.

Con tale metodo che poi mi servì in tutte le altre mie indagini potei esaurientemente accertarmi che il sangue dei cani normali non agglutina il bacillo di *Eberth* neppure con diluizioni di 20 parti di siero su 1 di broducultura.

Assicuratomi di questo, volsi il mio studio a verificare se le tossine tifiche preparate nel modo sopradescritto provocassero costantemente in tali animali la formazione di agglutinine specifiche per il bacillo del tifo, e perciò iniziai una prima serie di ricerche preliminari inoculando sottocute a 4 cani le tossine tifiche nella dose di 15 cc. per kilogr. in peso, quantità che io sapevo corrispondere alla dose massima non mortale.

Dopo la iniezione, saggiando il sangue prima di sei in sei ore, poi di dodici in dodici e finalmente di ventiquattro in ventiquattro ore, riuscii ad ottenere in tutti un risultato positivo non solo, ma anche a stabilire, ciò che in realtà era stato già osservato da *Deutsch,* da *Levy* e *Bruns* e da altri pure, che le agglutinine non si dimostrano nel siero subito dopo la inoculazione delle tossine, ma bensì dopo un periodo di incubazione che nei miei cani oscillò fra i cinque ed i sette giorni.

Tale metodo di produzione delle agglutinine nell' organismo animale, già del resto adoperato da *Levy* e *Bruns* (21), da *Widal*, da *Sicard* e *Chantemesse* e da altri coi filtrati del bacillo del tifo, del proteo, del piocianeo, ecc. ha, a mio parere, due vantaggi su quelli di inoculare culture di microrganismi sia viventi sia uccisi col cloroformio, col calore od in qualsiasi altro modo; primieramente perchè elimina il dubbio che le agglutinine si formino nei tessuti nel punto ove venne fatta la inoculazione, data la rapidità con la quale il liquido iniettato viene assorbito (il che *Massart* ed io abbiamo dimostrato, e per la rapida scomparsa della tumefazione prodotta dalla massa di liquido introdotta sotto la cute, e per la quasi istantanea comparsa di gravi fenomeni di intossicazione); ed in secondo luogo perchè toglie qualsiasi appoggio alla opinione che i corpi batterici iniettati portino con sè tali sostanze e le riversino nel torrente circolatorio.

In questa prima serie di esperienze io volli inoltre studiare come le agglutinine si comportassero sia rispetto alla durata della loro presenza nel sangue, sia circa al modo della loro scomparsa.

Potei a questo riguardo osservare come, mentre nel momento in cui si rivela nel siero la loro presenza esse vi sono in proporzioni minime, 24 ore dopo raggiungono proporzioni altissime; aumentano ancora un poco fino all' 8ª-10ª giornata dopo la iniezione delle tossine, ma poi rapidamente diminuiscono finchè dopo 15 giorni è difficile metterne in evidenza minime tracce; risultando così che con tale metodo la loro formazione nell'organismo dei cani non dura molto a lungo, mentre relativamente rapida ne è la eliminazione.

Queste mie prime osservazioni le quali come ho già detto

non sono che la conferma di quanto da altri già da lungo tempo era stato veduto, fanno di per sè stesse pensare che le tossine entrate in circolo, si vadano a fissare su qualche gruppo di elementi cellulari, i quali stimolati da esse, si incarichino di elaborare tutte quelle sostanze che vanno sotto la denominazione di anticorpi (fra cui possono pure annoverarsi le agglutinine); e che giunti a saturazione se ne liberino tutto ad un tratto gettandole nel torrente circolatorio ove rimangono fintantochè non sieno del tutto eliminate per gli organi emuntori; cosa tantopiù verosimile inquantochè la loro presenza, (in special riguardo per le agglutinine), è stata riscontrata e nelle orine, e nella bile, e nel sudore e nel latte e nel secreto delle ghiandole lacrimali ed anche nelle fecce.

I risultati ottenuti sono riferiti nella seguente tavola.

Serie I.

Esperienza 1ª. — Canina pomera a pelo lungo bianco, del peso di Kg. 3650. Il 3 novembre 1904 le inietto sottocute circa 60 cc. di tossina tifica.

Il 9 novembre compaiono nel siero di sangue le agglutinine specifiche, il 12 raggiungono il loro massimo, il 17 sono completamente scomparse.

Esperienza 2ª. — Cane da lepre a pelo raso di colore marrone toppato in bianco del peso di Kg. 6,500.

Il 18 novembre 1904 viene iniettato sottocute con 100 cc. di tossina: il 22 il siero dimostra possedere potere agglutinante sul bacillo del tifo per quanto minimo.

Questo raggiunge il suo massimo il 27. Il 2 dicembre è già quasi scomparso.

Esperienza 3ª. — Cane pomero a pelo lungo di colore marrone. Pesa Kg. 5,000.

L' 8 dicembre gli inietto sottocute 75 cc. della solita tossina.

Il suo siero di sangue comincia ad agglutinare il bacillo del tifo il 13: aumenta rapidamente fino al 18, poi va grado a grado diminuendo finchè il 23 gli trovo un potere agglutinante di appena 1 : 10.

Esperienza 4ª. — Altro pomero a pelo lungo marrone toppato in nero. Pesa Kg. 5,800.

Il 23 dicembre 1904 gli inoculo sotto la cute 90 cc. di tossina.

Il 30 trovo che il suo siero agglutina con 1 : 10; il 2 gennaio 1905 con 1 : 850; il 9 è già ridisceso ad 1 : 10.

SERIE I. — *Ricerche sui momenti della comparsa e scomparsa del potere agglutinante nel siero di sangue dei cani iniettati sottocute con tossina tifica.*

	Esperienza 1ª	Esperienza 2ª	Esperienza 3ª	Esperienza 4ª
Prima della iniezione	—	—	—	—
6 ore dopo	—	—	—	—
12 » »	—	—	—	—
18 » »	—	—	—	—
24 » »	—	—	—	—
2 giorni »	—	—	—	—
3 » »	—	—	—	—
4 » »	—	—	—	—
5 » »	—	1 : 25	—	—
6 » »	1 : 10	1 : 300	1 : 10	—
7 » »	1 : 250	1 : 375	1 : 300	1 : 10
8 » »	1 : 325	1 : 450	1 : 400	1 : 450
9 » »	1 : 400	1 : 525	1 : 500	1 : 600
10 » »	1 : 500	1 : 600	1 : 550	1 : 850
11 » »	1 : 425	1 : 550	1 : 700	1 : 650
12 » »	1 : 200	1 : 400	1 : 450	1 : 500
13 » »	1 : 25	1 : 150	1 : 300	1 : 325
14 » »	—	1 : 50	1 : 125	1 : 200
15 » »	—	1 : 10	1 : 75	1 : 75
16 » »	—	—	1 : 10	1 : 25
17 » »	—	—	—	1 : 10
18 » »	—	—	—	—
19 » »	—	—	—	—
20 » »	—	—	—	—

Dopo di ciò, in una 2ª serie di esperienze ricercai se il grado di agglutinamento era uguale in tutto il sangue, oppure variava nei differenti territori vasali. Il concetto che mi spinse a tali investigazioni era questo:

Se le agglutinine si formassero direttamente nel sangue circolante, il siero dovrebbe evidentemente possedere un potere agglutinante sempre e costantemente uguale qualunque sia il luogo donde il sangue venga raccolto.

Che se ciò non fosse, se esistessero differenze fra il potere agglutinante del siero del sangue raccolto in una data regione e quello prelevato da un' altra qualsiasi, questo porterebbe ad ammettere che là dove esse escono in maggiore quantità, là si formino.

Ricerche sistematiche in questo senso, astrazione fatta da quelle che *Courmont* eseguì su cadaveri di tifosi con risultati molto incerti; e quelle del *Migliorato* (22) che facendo confronto fra il potere agglutinante del sangue circolante e quello estratto per puntura dalla milza, potè osservare che in quest'ultimo la sieroreazione avveniva in modo più rapido; per quanto è a mia conoscenza non sembra sieno ancor state fatte, ed è appunto per ciò che in sei cani iniettai le tossine tifiche nelle proporzioni sovraricordate, e stabilito il momento in cui le agglutinine si rendevano palesi, ad ognuno di essi prelevai asetticamente il sangue dalla carotide e dall' arteria femorale, e dalle vene femorale, splenica, giugulare, porta e sovraepatiche, e raccolsi la linfa mediante fistola del dutto toracico.

I risultati ottenuti dalla prova di agglutinamento fatta sul siero di sangue prelevato da questi varî territori vasali, sono esposti nella seguente tavola numerica.

Serie II.

Esperienza 5ª. — Cane da lepre a pelo raso di colore marrone del peso di Kg. 9,900.

Il 10 gennaio 1905 dopo avergli prelevato mediante puntura della vena giugulare esterna alcuni centimetri cubici di sangue per saggiare il potere agglutinante del siero sul bacillo del tifo prima della iniezione della tossina, gli inoculo sottocute 120 cc. di tossina tifica.

Cinque giorni dopo compaiono le agglutinine nel siero.

Il 16 lo opero e quindi lo uccido.

Esperienza 6ª. — Cane danese cucciolo a pelo raso di colore marrone toppato in bianco. Pesa Kg. 12,000.

Il 17 gennaio 1905 gli inietto sotto cute 180 cc. di tossina di tifo, il 24 il siero di sangue dimostra proprietà agglutinante.

Il 25 lo opero e quindi lo sacrifico.

SERIE II. — *Ricerche sul potere agglutinante del siero di sangue prelevato in diversi territori vasali, in cani normali precedentemente iniettati sottocute con tossine tifiche.*

Territori vasali	Esperienza 5ª	Esperienza 6ª	Esperienza 7ª	Esperienza 8ª	Esperienza 9ª	Esperienza 10ª
Capillari della cute — al momento della loro comparsa	1 : 25	1 : 50	1 : 100	1 : 25	1 : 10	1 : 50
Capillari della cute — 24 ore dopo.	1 : 250	1 : 700	1 : 600	1 : 300	1 : 200	1 : 500
Carotide....	1 : 250	1 : 750	1 : 725	1 : 300	1 : 300	1 : 500
Arteria femorale	1 : 250	1 : 750	1 : 725	1 : 300	1 : 300	1 : 500
Vena femorale	1 : 600	1 : 1400	1 : 1300	1 : 800	1 : 600	1 : 1000
Vena splenica	1 : 400	1 : 900	1 : 800	1 : 400	1 : 350	1 : 600
Vena giugulare	1 : 300	1 : 800	1 : 750	1 : 250	1 : 300	1 : 400
Vena porta...	1 : 250	1 : 550	1 : 450	1 : 200	1 : 200	1 : 350
Vene sovraepatiche	1 : 250	1 : 550	1 : 450	1 : 200	1 : 200	1 : 350
Linfa	—	1 : 500	1 : 300	1 : 200	1 : 150	1 : 300
Bile	1 : 25	—	1 : 50	—	1 : 50	—
Orina.....	—	1 : 200	—	1 : 125	—	1 : 175

Esperienza 7ª. — Piccolo pomero a pelo lungo bianco, peso Kg. 4,500.

Lo inietto sottocute con 70 cc. di tossina di tifo il 26 gennaio 1905 e lo uccido il 1 febbraio dopo averlo operato; essendogli comparse le agglutinine nel sangue il giorno precedente.

Esperienza 8ª. — Cane pomero, esso pure a pelo lungo completamente bianco. Peso Kg. 6,500.

Il 2 febbraio 1905 gli inoculo sotto la cute del dorso 90 cc. di tossina tifica. Constato la presenza di agglutinine nel siero di sangue l'8 febbraio. Il 9 lo sacrifico.

Esperienza 9ª. — Cane pomero a pelo lungo giallastro, peso Kg. 5,200. Il 10 febbraio 1905 gli inietto sottocute 80 cc. di tossina tifica, il 15 trovo che il suo siero di sangue ha acquistato il potere agglutinante; il 16 lo uccido.

Esperienza 10ª. — Cane di razza bastarda a pelo raso, nero, peso Kg. 5,400.

Viene iniettato sotto cute con 80 cc. di tossina di tifo il 17 febbraio 1905. Le agglutinine compaiono nel siero del sangue il 24. Il 25 l'opero nel solito modo e quindi lo uccido.

Tali cifre sono di per sè stesse esplicative.

Esse dimostrano che in realtà fra i varî territori sanguigni presi in esame esistono delle differenze rispetto al contenuto in agglutinine nel siero, differenze mantenutesi in ogni esperienza sempre uguali e costanti.

Risulta da esse come il sangue raccolto dalla vena femorale è dotato di un potere agglutinante di gran lunga superiore a quello prelevato altrove. Ad esso segue il sangue della vena splenica con cifre alquanto più basse, ma però sempre discretamente elevate. Viene in terza linea la vena giugulare e dopo questa, la carotide, l'arteria femorale ed i capillari della cute il cui sangue contiene agglutinine in quantità pressochè simili essendo le differenze che esistono fra loro di piccola entità, ed infine la vena porta e le vene sovraepatiche con cifre costantemente uguali.

La linfa tiene l'ultimo posto. Essa solo una volta non ha mostrato proprietà agglutinanti per il bacillo del tifo.

La ragione di questo risultato negativo è però da ricercarsi nel fatto che allora fu presa dopo quattro ore che l'animale aveva

fatto un pasto copioso, e cioè nel momento della massima digestione per cui dal dutto toracico non fu raccolto che chilo.

Nelle altre cinque esperienze, quando cioè fu prelevata da animali digiuni da circa 24 ore, essa diede risultati sempre positivi per quanto in proporzioni molto limitate.

Riassumendo dunque i risultati ottenuti in queste esperienze, si può dire che mentre le agglutinine risultarono esser contenute nel sangue arterioso in proporzioni uguali, e nei capillari della cute ora uguali, ora di poco inferiori a quelle delle arterie; variabilissime invece si dimostrarono nei varî territori venosi; e nella linfa inferiori a quelle del sangue.

Come ora spiegare questi fatti?

Si comprende molto bene l'uniformità del sangue arterioso rispetto al contenuto in agglutinine, ma come interpretare le differenze che esistono nel venoso?

La spiegazione più semplice sarebbe questa:

Visto che il sangue venoso contiene agglutinine in quantità superiori di quello arterioso, è lecito supporre che esse si producano nei diversi organi; ma se ciò *a priori* può essere ammesso per la milza dalle cui vene ne escono molto più di quelle che vi entrano per l'arteria, lo stesso non può dirsi per il reperto della vena femorale.

Donde possono venire in questa vena le agglutinine?

Considerando la tessitura anatomica dell'arto inferiore, si può pensare al midollo osseo ed al tessuto muscolare. Non già alle ghiandole linfatiche che vi sono in primo luogo poco numerose, e poi perchè abbiamo visto che nella linfa le agglutinine vi sono contenute in scarsa quantità.

Per vedere se fossero prodotte dai muscoli, uccisi due cani nel momento in cui il sangue aveva un potere agglutinante piuttosto elevato, e presa una certa quantità di muscoli della coscia li macinai insieme a rena di vetro finchè non li ebbi ridotti ad una poltiglia omogenea. Da questa massa estrassi il succo per strizzamento e con questo procedetti alle prove di agglutinamento, ma ottenni risultati completamente negativi.

Rimaneva il midollo osseo, ma data la scarsa quantità di cui ne sono provviste le ossa lunghe del cane era supponibile anche

per questo un esito negativo. Volli però tentare, ed usando dello stesso procedimento tenuto per le masse muscolari ne estrassi il succo. Però anche questo non agglutinò affatto il bacillo del tifo. Dunque da questa 2ª serie di esperienze non è dato trarre qualsiasi spiegazione.

Relativamente all'uguaglianza nel contenuto di agglutinine tra la porta e le sovraepatiche, mal si comprende come nel fegato entrino tante agglutinine quante ne escono.

Bisognerebbe ammettere che quest'organo rimanesse inerte di fronte a tali sostanze; ma come si spiega allora la costante presenza di esse nella bile per quanto in proporzioni basse?

E poi, anche non volendo considerare il contributo dei varî rami venosi tributari della porta, non si versa in questa il sangue refluo della milza che noi abbiamo veduto possedere un elevato potere agglutinante?

Unica spiegazione, a mio parere possibile, è questa:

Io raccolsi il sangue dalla vena porta chiudendo il tronco principale mediante una pinza del *Pean* proprio al disotto della vena splenica; quindi le cifre ottenute non rappresentavano il contenuto in agglutinine di tutto il sistema portale, ma bensì quello del sangue delle mesenteriche inferiori e superiori.

È dunque lecito supporre che nel fegato entrino agglutinine in quantità maggiore di quelle che ne escono e che queste in una parte vengano lentamente eliminate per la bile, nello stesso modo che in parte sono eliminate per le orine.

* * *

Dalle ricerche finora eseguite non è possibile dedurre con certezza dove le agglutinine traggono origine, e solo si potrebbe in linea approssimativa supporre che si formassero in parte nel midollo osseo, in parte nella milza, ed in minime parti anche nelle ghiandole linfatiche.

Che se ciò in realtà fosse, quale sarebbe il contributo che ognuno di questi organi e gruppi di organi dovrebbe dare alla formazione di esse?

Facile compito sarebbe il dimostrarlo, quando fosse possibile

volta per volta neutralizzare gli effetti di ciascuno di essi; ma ciò per il midollo osseo e per le ghiandole linfatiche è assolutamente impossibile.

Possibile invece è per la milza che si può togliere senza recar nocumento all'organismo animale, ed è perciò che in una 3ª serie di esperienze asportai in epoche differenti la milza a quattro cani, prima e dopo la iniezione delle tossine di tifo, e studiai in essi il comportamento, rispetto al contenuto in agglutinine, del siero di sangue prelevato dagli stessi territori sanguigni come nella serie precedente, meno s'intende, che dalla vena splenica.

Riassumo i resultati nella tavola seguente.

Serie III.

Esperienza 11ª. — Cane mastino cucciolo, peso Kg. 8,500.

Il 15 febbraio 1905 viene operato di splenectomia.

Il 26 gli inoculo sottocute 130 cc. di tossina di tifo. Il 2 marzo constato la presenza di agglutinine nel suo siero di sangue, ed il 3 lo sacrifico.

Esperienza 12ª. — Canina giapponese del peso di Kg. 7,000.

Il 1 febbraio 1905 fu splenectomizzata. Viene inoculata sottocute con 105 cc. di tossina tifica il 5 marzo. Il potere agglutinante si rende manifesto il 12. Il 13 la uccido.

Esperienza 13ª. — Cane pomero di pelo lungo nero, peso Kg. 5,550.

Il 15 marzo 1905 lo splenectomizzo, e subito dopo gli inietto sotto la cute 80 cc. di tossina di tifo. Le agglutinine compaiono nel sangue il 21. Il 22 lo sacrifico.

Esperienza 14ª. — Cane pomero di pelo lungo giallastro, toppato in bianco, peso Kg. 4,000.

Lo inietto per via sottocutanea con 60 cc. di tossina tifica il 25 marzo 1905.

Quattro giorni dopo, cioè il 29 marzo, gli asporto la milza. Il 30 compaiono le agglutinine nel siero. Il 31 lo uccido.

SERIE III. — *Ricerche sul potere agglutinante del siero di sangue prelevato in diversi territori sanguigni in cani splenectomizzati ed iniettati sottocute con tossine tifiche.*

Territori vasali.	Esperienza 11ª	Esperienza 12ª	Esperienza 13ª	Esperienza 14ª
Capillari della cute — al momento della loro comparsa.	1 : 25	1 : 10	1 : 50	1 : 25
Capillari della cute — 24 ore dopo	1 : 400	1 : 200	1 : 450	1 : 500
Carotide....	1 : 500	1 : 200	1 : 500	1 : 500
Arteria femorale	1 : 500	1 : 200	1 : 500	1 : 500
Vena femorale	1 : 800	1 : 700	1 : 900	1 : 1200
Vena giugulure..... ...	1 : 300	1 : 300	1 : 425	1 : 800
Vena porta	1 : 250	1 : 200	1 : 400	1 : 450
Vene sovrepatiche	1 : 250	1 : 200	1 : 400	1 : 450
Linfa	1 : 400	1 : 300	1 : 500	1 : 550
Bile	1 : 25	1 : 25	1 : 50	1 : 75
Orina	1 : 125	1 : 100	1 : 175	1 : 200

Per quanto nel 1° cane la splenectomia abbia preceduto di 11 giorni alla iniezione delle tossine di tifo; nel 2° cane l'abbia preceduta di 32 giorni; nel 3° le due operazioni sieno state eseguite contemporaneamente, e nel 4° infine, la iniezione abbia preceduto di 4 giorni l'ablazione della milza, i risultati furono pressochè identici a quelli della II serie.

Infatti le agglutinine qua come là sono comparse fra il 4° ed il 7° giorno dopo la inoculazione delle tossine tifiche; sono rapidamente salite entro 24 ore a cifre elevate e si sono dimostrate nel sangue della vena femorale sempre in quantità molto maggiore che altrove; nei capillari della cute, nella carotide e nella vena giugulare con cifre oscillanti ma molto prossime fra loro, e

nella vena porta e nelle sovraepatiche con cifre costantemente uguali.

Solo la linfa, se si paragonano le cifre ottenute in animali provvisti di milza, con queste risultanti da cani splenectomizzati, sembra contenerne quantità superiori, giacchè prendendo come termine di paragone il contenuto in agglutinine del siero di sangue prelevato dalla carotide si può osservare come nella 2ª serie le differenze fra quello e la linfa sono piuttosto marcate, mentre in questa 3ª serie o non esistono affatto o sono minime.

Il fatto poi che nelle orine di questi animali sempre fu riscontrato un potere agglutinante piuttosto elevato per il bacillo del tifo dimostra e conferma ciò che è già stato più volte osservato, che i reni rappresentano una fra le più importanti vie di eliminazione delle agglutinine.

Da queste ultime esperienze si può dunque dedurre che la milza, anche se in realtà prendesse parte alla formazione di esse, non è a tale scopo strettamente necessaria, giacchè la sua mancanza non porta alcuna modificazione nella loro produzione.

* * *

Vedendo che lo studio del potere agglutinante nel sangue non dava risultati precisi io mi decisi a ripetere le ricerche del *Courmont*, dell'*Arloing*, di *Fodor* e *Rigler*, di *Pfeiffer* e *Marx*, di *Van Emden*, di *Deutsch*, di *Gengou*, di *Rath* e di *Jatta* sul contenuto in agglutinine dei succhi viscerali; ricerche che pur essendo state condotte con metodi pressochè uguali hanno dato a tali autori risultati così differenti da indurli a conclusioni diametralmente opposte.

A tale scopo, in epoche varie iniettai quattro cani, di cui due di sesso maschile e due femmine, con la dose massima non mortale di tossine del tifo; e dopo alcuni giorni li sacrificai mediante salasso da una vena femorale, servendomi poi del siero di sangue proveniente da questo vaso quale termine di confronto.

Nell'intendimento di eliminare il sangue quanto più fosse possibile, praticai il lavaggio dell'organismo mediante soluzione sterilizzata di cloruro di sodio al 0,75 °/₀ che incominciai nell'animale

tuttora vivente, e proseguii dopochè era morto fintantochè il liquido introdotto per il moncone centrale di una delle vene femorali, non riusciva dall'arteria femorale dello stesso lato, pressochè incoloro.

Questo per impedire che la reazione agglutinante fosse causata dal sangue contenuto nei visceri piuttostochè dagli estratti di questi.

Aprivo allora il cadavere e ne traevo, il più rapidamente possibile, uno per uno i visceri di cui volta per volta prendevo una certa quantità che accuratamente pesavo e poi pestavo in un mortaio sterilizzato insieme a finissima rena di vetro fintantochè non ne risultava una poltiglia, nella quale con l'esame microscopico non era possibile riconoscere traccie di elementi cellulari. Aggiungevo poi a questa, tanta soluzione di cloruro di sodio al 75 °/₀ fino a raggiungere 5 volte il peso del frammento di organo adoperato; rimuovevo la massa ancora per un poco di tempo per ottenere così un insieme omogeneo; versavo il miscuglio in tubi di assaggio, vi aggiungevo alcune gocce di cloroformio per impedire ogni eventuale inquinamento, e li tenevo per 24 ore in stufa a 37°.

Infine filtravo per carta; e del filtrato mi servii per le mie ricerche.

Gli organi da cui estrassi i succhi che mi servirono per le ultime serie di esperienze furono:

Midollo osseo, milza, ghiandole linfatiche, grande omento, pelle nei punti ove fu fatta la iniezione, cuore, polmoni, timo, tiroide, ghiandole salivari, fegato, reni, capsule surrenali, pancreas, stomaco, intestino nelle sue varie sezioni, muscoli della coscia, cervello, testicoli ed ovaio.

Per ottenere una tal quantità di midollo osseo sufficiente per le necessarie diluizioni, raccolsi oltre a quello contenuto nelle ossa lunghe, anche quello delle coste e pure delle vertebre; che ottenevo schiacciando l'osso entro una robusta morsa.

Noto poi, per incidenza, che volli anche provare se la soluzione di cloruro sodico ed il cloroformio avessero per proprio conto potere agglutinante sul bacillo del tifo; ma che ogni ricerca in proposito sempre mi diede risultato completamente negativo.

Nel quadro seguente sono riassunti i resultati ottenuti.

Serie IV.

Esperienza 15ª. — Cane pomero a pelo lungo nero, peso Kg. 5,100. Il 14 febbraio 1905 viene inoculato sottocute con 85 cc. di tossina tifica. Lo uccido 10 giorni dopo, avendo il suo siero di sangue prelevato dalla vena femorale, un potere agglutinante di 1 : 800.

SERIE IV. — *Ricerche sul potere agglutinante dei succhi dei vari visceri prelevati da cani previamente iniettati sottocute con tossine tifiche; quando il sangue già agglutinava il bacillo del tifo.*

Visceri da cui furono estratti i succhi	Esperienza 15ª	Esperienza 16ª	Esperienza 17ª	Esperienza 18ª
Midollo osseo	1 : 25	1 : 100	1 : 100	1 : 50
Milza	0	1 : 50	1 : 50	1 : 25
Ghiandole linfatiche	0	1 : 50	1 : 50	1 : 25
Grande omento	0	1 : 25	1 : 10	1 : 10
Pelle nei punti ove fu fatta la iniezione	0	0	0	0
Cuore	0	0	0	0
Polmoni	0	0	0	0
Timo	0	0	0	0
Tiroide	0	0	0	0
Ghiandole salivari	0	0	0	0
Fegato	0	0	0	0
Reni	0	0	0	0
Capsule surrenali	0	0	0	0
Pancreas	0	0	0	0
Stomaco	0	0	0	0
Intestino	0	0	0	0
Ovaio	0	0	0	0
Testicolo	0	0	0	0
Muscoli della coscia	0	0	0	0
Sistema nervoso	0	0	0	0
Siero di sangue prelevato dalla vena femorale	1 : 800	1 : 400	1 : 300	1 : 10

Esperienza 16ª. — Cagna poenter a pelo raso bianco toppata in nero, peso Kg. 14,500.

La inietto sottocute con 220 cc. di tossina di tifo il 18 marzo 1905. Il 23 la uccido quando il siero di sangue aveva un potere agglutinante di 1 : 400.

Esperienza 17ª. — Cane pomero a pelo lungo di color marrone, peso Kg. 7,500.

Il 13 aprile 1905 gli inoculo sottocute 120 cc. di tossina tifica. Il 18, quando il suo siero di sangue agglutinava il bacillo del tifo, nella proporzione di 1 : 300, lo sacrificai.

Esperienza 18ª. — Piccola canina bastarda a pelo raso nero, pesa Kg. 8,600.

Il 25 marzo 1905 le inietto sotto cute 130 cc. di tossina tifica, e la uccido il 29, quando il siero di sangue prelevato dalla vena femorale aveva un potere agglutinante solo di 1 : 10.

In un primo cane che uccisi dopo 10 giorni dalla iniezione delle tossine del tifo, quando il siero del sangue raccolto dalla vena femorale aveva un potere agglutinante di 1 : 800, solo l'estratto acquoso del midollo osseo mi diede un risultato positivo nella diluzione di 1 : 25.

Nel 2° e 3° animale che sacrificai ambedue 5 giorni dopo la inoculazione, con poteri agglutinanti del siero di sangue, per l'uno di 1 : 500 e per l'altro di 1 : 300, la reazione avvenne solamente per i succhi del midollo osseo, milza, ghiandole linfatiche e grande omento.

Lo stesso potei osservare nel 4° cane ucciso 4 giorni dopo con un potere agglutinante del siero di 1 : 10.

Tutti gli altri visceri esaminati si sono costantemente dimostrati sprovvisti di ogni benchè minima azione agglutinante sul bacillo del tifo.

Queste esperienze sono probative. Esse dimostrano che solo gli organi ematopoietici producono le agglutinine giacchè è stato solamente possibile dimostrarle negli estratti acquosi del midollo osseo, della milza e degli apparati linfatici; essendo supponibile che quello scarso potere agglutinante di cui si è dimostrato provvisto il grande omento gli sia conferito dai numerosi elementi linfatici in esso contenuti.

Un punto solo rimane oscuro, ed è che tali sostanze appariscono in essi contenute in quantità molto inferiore a quella del sangue.

Questo fatto però, a mio parere si può spiegare in due modi: sia ponendo mente che gli estratti viscerali sono il prodotto della mescolanza di una parte di organo con circa quattro parti di soluzione fisiologica di cloruro di sodio, e che quindi sarebbe lecito supporre che le cifre ottenute con tali prodotti autolitici rappresentassero approssimativamente solo la quinta parte del loro effettivo potere agglutinante, venendo così a dimostrare come, specialmente nel midollo osseo, fossero contenute agglutinine in maggior quantità che nel siero di sangue, anche nei periodi in cui questo ha un potere agglutinante piuttosto alto: oppure pensando che le agglutinine formate negli organi in piccola quantità, si riversassero continuamente nel sangue ove si anderebbero rapidamente accumulando a causa della lentezza nella loro eliminazione.

Sulla maggiore o minore attendibilità sia dell'una sia dell'altra spiegazione, non è possibile pronunciarsi in modo sicuro.

* * *

Comprendendo come le ultime incertezze non potessero essere remosse fintantochè non fosse dimostrato essere le agglutinine contenute negli organi prima che comparissero nel sangue, in una 5ª serie di esperienze mi accinsi a tale ricerca, i cui resultati sono esposti nella seguente tavola.

Serie V.

Esperienza 19ª. — Cane pomero a pelo lungo di color marrone toppato in nero, peso Kg. 5,600.

Lo inietto il 30 aprile 1905 con 90 cc. di tossina tifica e lo uccido la mattina del 4 maggio.

Il sangue, al momento in cui l'animale fu sacrificato, non aveva alcun potere agglutinante sul bacillo del tifo.

Esperienza 20ª. — Cagna bastarda a pelo raso color marrone, pesa Kg. 4,800.

Il 5 maggio 1905 le inoculo sotto cute 75 cc. di tossina di tifo e la uccido tre giorni dopo, quando nel sangue ancora non erano comparse agglutinine.

SERIE V. — *Ricerche sul potere agglutinante dei succhi dei vari visceri prelevati da cani previamente iniettati sotto cute con tossine tifiche; quando il sangue ancora non agglutinava il bacillo del tifo.*

Visceri da cui furono estratti i succhi	Esperienza 19ª	Esperienza 20ª
Midollo osseo	1 : 75	1 : 50
Milza	1 : 50	1 : 30
Ghiandole linfatiche	1 : 50	1 : 25
Grande omento	1 : 20	1 : 10
Pelle nei punti ove fu fatta la iniezione.	0	0
Cuore	0	0
Polmoni	0	0
Timo	0	0
Tiroide	0	0
Ghiandole salivari	0	0
Fegato	0	0
Reni	0	0
Capsule surrenali	0	0
Pancreas	0	0
Stomaco	0	0
Intestino	0	0
Ovaio	0	0
Testicolo	0	0
Muscoli della coscia	0	0
Sistema nervoso	0	0
Siero di sangue prelevato dalla vena femorale	0	0

I risultati ottenuti nei due cani a tale scopo adoperati mi apparvero così convincenti da togliere ogni dubbio in proposito.

In essi, mentre, al momento in cui li sacrificai, cioè respettivamente quattro e tre giorni dopo la inoculazione delle tossine

tifiche, nel siero di sangue prelevato dalla vena femorale non mi fu possibile rilevare la presenza di agglutinine nè con la prova in vitro nè con l'esame in goccia pendente; dai succhi del midollo osseo, della milza, delle ghiandole e del grande omento ottenni una reazione agglutinante evidentissima.

Da queste ultime ricerche dunque è chiaramente dimostrato che i soli organi ematopoietici producono le agglutinine.

Esse poi, confermano punto per punto i risultati ottenuti nelle precedenti serie, e dimostrano anche che il midollo osseo ha una parte preponderante nella produzione di tali sostanze, mentre la milza e le ghiandole linfatiche, pur contribuendovi, ve l'hanno in grado alquanto minore.

Per esse infine è messo in evidenza come fra gli estratti del midollo osseo, milza ed organi linfatici da un lato, ed il siero di sangue dall'altro, esiste un rapporto inverso rispetto al contenuto in agglutinine; giacchè, mentre queste si trovano negli estratti acquosi di tali visceri già prima che nel sangue; poco dopo la loro comparsa in questo, cominciano a diminuire in quelli, tantochè negli ultimi periodi, quando nel siero si ha un potere agglutinante tuttora elevato, nella milza, nelle ghiandole e nel grande omento è assolutamente scomparso; e solo nel midollo osseo rimane presente, però in proporzioni minime.

Ciò spiega la brevità della durata della reazione agglutinante nel sangue dopo la iniezione della tossina tifica, dimostrando come gli organi preposti alla formazione delle agglutinine, al momento in cui sature di tali sostanze se ne liberano gettandole nel torrente circolatorio, cessino di produrne; cosicchè esse rimangono nel sangue fintantochè non sono tutte eliminate, sia per la bile, sia per le orine, come io stesso ho potuto osservare, sia per tutti gli altri organi emulgenti.

Riassumendo, io posso dunque dire che la iniezione sottocutanea di tossine del tifo provoca nel sangue dei cani la comparsa di agglutinine specifiche.

Queste si rendono dimostrabili nel siero dei cani fra il 5° ed il 7° giorno dopo la iniezione: vi aumentano in modo estremamente rapido entro le prime ventiquattro ore, crescono ancora, però di poco, fino all'ottavo, decimo giorno, dopodichè rapidamente dimi-

nuiscono, tanto che in 15ª giornata la loro presenza non è più rilevabile, o lo è solo in minime proporzioni.

Ricerche comparative sul potere agglutinante del siero del sangue prelevato dai capillari della cute, dalla carotide, dall' arteria e vena femorale, dalle vene giugulare, splenica, cava e sovraepatiche, nonchè dalla linfa raccolta mediante fistola del dutto toracico, hanno dimostrato come il sangue della vena femorale contenga agglutinine in quantità di gran lunga superiori a quello degli altri territori vasali ove non esistono differenze notevoli.

La linfa, se raccolta quando l' animale è in piena digestione, non agglutina affatto il bacillo del tifo: se a digiuno, lo agglutina; però in proporzioni non molto elevate.

La splenectomia non influisce affatto sulla formazione e sul modo di comportarsi delle agglutinine.

Fra i visceri, solo il midollo osseo, la milza, le ghiandole linfatiche ed il grande omento posseggono un potere agglutinante; maggiore nel midollo osseo, minimo nel grande omento. Questo potere esiste già prima che nel sangue sia possibile dimostrare l' esistenza di agglutinine.

Per tutto questo insieme di resultati io mi credo dunque autorizzato a concludere che le agglutinine, almeno nel tifo, traggono effettivamente origine dagli organi ematopoietici e più specialmente dal midollo osseo.

Bibliografia.

1. Gruber und Durham, Eine neue Methode zur raschen Erkennung des Choleravibrio und des Typhusbazillus. (Münchener Medicinische Wochenschrift, No. 13, pag. 285, 1896).
2. Widal, Sérodiagnostic de la fièvre typhoide. (Soc. Méd. des Hôpitaux, 26 juillet 1896).
3. Gruber, Prioritätsanspruch bezüglich der Wirkungsweise der Immunsera gegen Cholera und Typhus und ihrer diagnostischen Verwertung. (Deutsche Medicinische Wochenschrift, No. 15, 1896).
4. Achard et Bensaude, Sur la présence de la propriété agglutinante dans le plasma sanguin et dans le divers liquides de l'organisme. (Académie des Sciences, 28 settembre 1896; Archives de Médicine expérimentale, novembre 1896).

5. COURMONT, Repartition, formation et destruction de la substance agglutinante chez les Typhiques. (La Semaine médicale, pag. 105, 1897); Repartition de la substance agglutinante dans l'organisme des Typhiques. (Société de Biologie, Paris, 5 febbraio 1897).
6. ARLOING, Distribution dans les tissus de la matière agglutinante. (Soc. nat. de Médicine de Lyon, 15 febbraio 1897); Distribution de la matiére agglutinante des microbes dans le sang et quelques autres humeurs de l'organisme. (Société de Biologie de Paris, 30 gennaio 1897); Sur le mécanisme de l'Agglutination des microbes par les serums normaux ou immunisés. (Cinquant. de la Société de Biologie, 1899).
7. WIDAL F. et SICARD A., Étude sur la sérodiagnostic et sur la réaction agglutinante chez les typhiques. (Annales de l'Institut Pasteur, vol. II, pag. 376, 1897).
8. FODOR und RIGLER, Das Blut mit Typhusbacillen inficirter Thiere. (Centralb. für Bakt., Bd. XXIII, 1898).
9. TAURELLI-SALIMBENI, Recherches sur l'immunité. I. sur l'agglutination. (Annales de l'Institut Pasteur, pag. 277, 1897).
10. PFEIFFER et MARX, Die Bildungstätte der Choleraschutzstoffe. (Zft. für Hygiene, vol. XXVII, pag. 272, 1898).
11. NICOLLE, Recherches sur la substance agglutinée. (Annales de l'Institut Pasteur, vol. XII, pag. 161, 1898).
12. VAN EMDEN, Ueber die Bildungstätte der Agglutinierenden Substanzen bei der Infektion mit Bac. Aerogenes. (Zft. für Hygiene, vol. XXX, pag. 19, 1899).
13. DEUTSCH, Contributions à l'étude de l'origine des anticorps typhiques. (Annales de l'Institut Pasteur, pag. 642, 1899); Zur Frage der Agglutininbildung. (Centralbl. für Bakteriologie, vol. XXVIII, n. 2, pag. 45, 1900).
14. GENGOU, Recherches sur l'agglutination dans le charbon et relations entre les diverses propriétés du serum dans cette maladie. (Arch. internat. de Pharmacodynamique, vol. VI, pag. 299, 1899); Études sur les rapports entre les agglutinines et les lysines dans le charbon. (Annales de l'Institut Pasteur, vol. XIII, pag. 642, 1899).
15. RATH, Ueber den Einfluss der blutbildenden Organe auf die Entstehung der Agglutinine. (Centralb. für Bakteriologie, vol. XXV, pag. 549, 1899).
16. JATTA MAURO, Experimentelle Untersuchungen über die Agglutination des Typhusbazillus und der Mikroorganismen der Coligruppe. (Zft. für Hygiene, vol. XXXIII, fasc. 2, 1900).

17. CASTELLANI, Ueber das Verhältnis der Agglutinine zu den Schutzkörpern. (Zft. für Hygiene, vol. XXXVII, pag. 381, 1901).
18. FIGARI, Antitoxine und Agglutinine im Blut immunisierter Thiere. (Berl. Klin. Woch., No. 7, pp. 168-170, 15 febbraio 1904).
19. KRAUS et SCHIFFMANN, Precipitines et Agglutinines. (Annales de l'Institut Pasteur, T. XX, n. 3, 25 marzo 1906).
20. AZZURRINI e MASSART, Azione delle tossine tifiche sulla morfologia del sangue e sugli organi ematopoietici. (Lo Sperimentale, anno LVIII, fasc. VI, nov.-dec. 1904).
21. LEVY und BRUNS, Beiträge zur Lehre von der Agglutination. (Wiener Klin. Wochen. n. 23-26, pag. 491-574, 1897); Ueber die Theorie der Agglutination. (Berl. Klin. Wochen., 1897).
22. MIGLIORATO, Contributo alla prova di Widal nella febbre tifoide. (Gazzetta degli Ospedali, 31 agosto 1902).
23. P. RÖMER, La teoria delle catene laterali di Ehrlich, ecc. Traduzione di E. Bertarelli, Torino 1905.
24. PALTAUF, Die Agglutination. Handbuch der path. Mikroorganismen von Kolle und Wassermann, 1904.

[Dall' Istituto di Anatomia Patologica della R. Università di Pisa
diretto dal prof. A. Cesaris Demel].

SULLA REAZIONE METACROMATICA DEGLI ERITROCITI NELLO STATO NORMALE E NEI VARI STATI PATOLOGICI.

(Con una tavola).

Nota del Prof. A. CESARIS DEMEL.

In una mia memoria presentata recentemente all'Accademia dei Lincei [1], io ho potuto dimostrare come la conosciuta sostanza cromatica, colorabile a fresco in alcuni eritrociti del sangue circolante e del midollo, in un gran numero di animali, si possa differenziare colle colorazioni a fresco del sangue, in due parti, morfologicamente e cromaticamente distinte.

La sostanza colorante che con maggior prontezza e chiarezza, ci dà questa doppia differenziazione è il brillant-cresylblau. Risultati però anche buoni, e che confermano lo stesso fatto, si ottengono colla tionina, col bleu policromo di *Unna,* col naphtilenblau, ecc. ecc.

Col brillant-cresylblau [2], colorando il sangue a fresco, si vede che la sostanza cromatica, colorabile come sappiamo negli eritrociti giovani di origine midollare, si differenzia in due parti distinte: *Una, a struttura filamentosa* (con filamenti talora corti ed isolati, tal'altra variamente intrecciati con punti nodali più scuri) *e distintamente colorata in bleu,* l'*altra a forma distintamente granulare* (rappresentata da uno o più granuli minuti, variamente disseminati nel protoplasma emoglobinico), *e presentante una distinta colorazione metacromatica, rosso-violacea.* (Vedi figure).

(1) A. Cesaris Demel, *Sulla varia tingibilità e sulla differenziazione della sostanza cromatica contenuta in alcuni eritrociti.* (Atti dell' Accad. dei Lincei, 1906).

(2) Per i dettagli tecnici rimando il lettore alla mia citata memoria.

Questa doppia differenziazione normalmente, non si ottiene in tutti i globuli rossi a contenuto cromatico, e dove si ottiene, varia da globulo, a globulo nello stesso sangue, in limiti molto ristretti, tanto da permetterci di stabilirne un tipo normale, per ogni animale considerato.

Questa doppia differenziazione si ottiene nel modo più evidente, ed interessa il massimo numero di globuli rossi nel sangue della vita embrionale, va poi diminuendo gradatamente per numero di globuli interessati e per evidenza, dall' infanzia all'età adulta, dove però, sebbene in numero limitato di globuli, è sempre evidente anche nell' individuo perfettamente normale. Non dobbiamo dunque ritenere questo reperto come esclusivamente legato al periodo della vita embrionale.

Negli animali a globuli rossi nucleati da me esaminati: triton cristatus, rana esculenta, bufo vulgaris, lacerta muralis, lacerta viridis, platydactylus muralis e tartarughe terrestri ed acquatiche, si hanno le immagini più facilmente persuasive a questo riguardo. In questi animali, nel protoplasma emoglobinico contornante il nucleo, si vedono sempre in tutti gli eritrociti, dei filamenti cromatici ondulati, spezzettati, più o meno lunghi, che si irradiano verso la periferia e sono tinti in bleu, ed uno o pochi granuli di un color rosso violaceo distinto, variamente disseminati nel protoplasma emoglobinico stesso (fig. 9 e 10).

Solo cominciando le osservazioni con questi animali, riesce poi facile continuarle negli altri animali ad eritrociti non nucleati, dove il reperto è meno distinto, per saperlo rilevare anche nelle sue più deboli manifestazioni.

Nelle mie prime ricordate osservazioni, io avevo però studiata la differenziazione della sostanza cromatica, anche in varî stati fisiologici o patologici degli animali e dell'uomo ed avevo concluso che negli stati anemici, dove si osserva una reazione ematopoietica, la sostanza granulare, presentante la colorazione metacromatica rosso-violacea, negli eritrociti che la contengono, si dimostra più abbondante, di quanto non appaia nel sangue circolante dell'individuo normale.

Ora io ho continuato in queste osservazioni e non solo ho potuto confermare le mie precedenti, ma ho potuto convincermi come

la varia disposizione, il vario rapporto tra le due parti differenziate nella sostanza cromatica, siano ancora degni del nostro studio, e questo possa condurre forse gli ematologi, e specialmente quelli che abbiano abbondante materiale clinico a loro disposizione, a delle conclusioni interessanti, e per sè, e per l'applicazione pratica che ne può derivare. In nuovi e molteplici casi di anemie varie, offertimi cortesemente allo studio dai colleghi *Guarnieri* e *Pinzani*, io ho potuto vedere come in alcuni di questi casi, non solo aumentino in numero gli eritrociti contenenti una sostanza tingibile, e quindi tra questi anche quelli a sostanza differenziabile, ma si abbia anche un' alterazione nel rapporto esistente normalmente tra le due sostanze e si abbia cioè un vero e proprio aumento della sostanza granulare rosso-violacea, ed un diverso suo aggruppamento.

Le figure ch' io unisco al mio lavoro e che rappresentano una assolutamente esatta riproduzione del vero, e che sono ricavate da preparati a fresco appena allestiti (e che per la grande pratica che ho ormai assunta in questo genere di ricerche escludo assolutamente siano forme accidentali) possono più di ogni descrizione, darne l'idea. Così nelle figure 1, 2, 3 noi vediamo alcune delle più frequenti disposizioni che assume nel sangue normale dell'adulto, la sostanza granulare rosso-violacea, in contrapposto alla sostanza filamentosa bleu. Nella figura 4 vediamo lo stesso fatto, come accade frequentemente di osservare nei normoblasti del midollo normale. Nelle figure 5, 6, 7 (ch' io ho potuto osservare in varî stati anemici dell'uomo) si nota un aumento notevole della sostanza granulare, che si può presentare a granuli minuti disseminati, o a granuli sempre più grossi, avvicinati; e nella figura 8 si vede un normoblasto del sangue circolante, in una gravissima anemia non perniciosa, (come lo dimostrò la mancanza di megaloblasti ed il successivo andamento clinico) nel quale anche la sostanza granulare è aumentata e disposta a granuli molto grossi.

La sostanza filamentosa bleu, in questi eritrociti così deformati è o per quantità e per disposizione apparentemente normale, o è leggermente e sensibilmente ridotta, tantochè in alcuni rarissimi casi può essere completamente scomparsa, e nell'eritrocito trovarsi allora solamente uno o due granulini rosso-violacei.

Noto ancora come nel sangue normale la sostanza granulare

rosso-violacea sia frequentemente rappresentata da due granulini vicini, a forma grossolanamente diplococcica; nel sangue alterato, per l'alterazione della sostanza granulare stessa, questa disposizione è meno frequente e anche nei casi (fig. 7) dove la sostanza granulare è a granuli multipli e minuti, questi sono nettamente indipendenti gli uni dagli altri.

Io ho continuate anche le mie ricerche negli animali (cani, conigli, cavie) trattandoli con ripetute sottrazioni sanguigne, con veleni vari emolitici, con infezioni. In tutte queste esperienze io ho veduto, che sempre quando si abbia una rapida comparsa in circolo di elementi giovani midollari (ad abbondante contenuto cromatico) la differenziazione della sostanza cromatica si ha solo in pochi elementi, e vi assume la disposizione normale; quando invece la sottrazione o la distruzione del sangue duri, in un maggior numero degli eritrociti giovani circolanti, e con maggior evidenza, si trova la differenziazione ricordata, tantochè si riesce a poco a poco ad ottenere delle forme eguali a quelle da me descritte ed osservate nell'uomo (fig. 6, 7, 8, 9).

Le massime alterazioni, e corrispondentemente dunque il massimo aumento nella sostanza granulare si ottiene associando la sottrazione di sangue ad una intossicazione.

Ricordando poi come negli animali a globuli rossi nucleati la differenziazione delle due sostanze sia sempre molto facile e evidente, ho studiato anche in questi (*triton cristatus*, *rana esculenta*, *bufo vulgaris*, *gallus*, *palumbus* e tartarughe terrestri ed acquatiche), le modificazioni dei globuli rossi in rapporto ai vari stati patologici, ed anche in questi ho potuto pienamente confermare quanto ho più sopra esposto.

In questi animali anzi si ha una esagerazione dei fenomeni descritti, i quali assumono dei gradi cospicui, quali naturalmente non si hanno mai, nei globuli rossi senza nucleo degli altri animali. Ad es. le fig. 13, 14, 15, 16 corrispondono a globuli rossi d'una tartaruga alla quale avevo praticate piccole e ripetute sottrazioni sanguigne e nella quale per una ferita accidentale, si era sviluppato spontaneamente un grave processo settico gangrenoso fetidissimo, alla spalla, che io per deliberato proposito non medicavo. In questa tartaruga della quale conoscevo il sangue, per ripetuti

esami, assolutamente normale, per le ricordate condizioni patologiche vidi gradatamente aumentare la sostanza granulare in alcuni eritrociti, fino a disporsi in grossi ammassi rotondeggianti, omogeneamente colorati in un bel color vivo rosso violaceo, mentre i pochi filamenti residuanti nel protoplasma emoglobinico ed il nucleo, erano distintamente colorati in bleu. Solo in alcuni rari eritrociti nei quali la sostanza granulare aumentata si era conglobata in un grosso ammasso unico, più voluminoso del nucleo stesso, la sostanza filamentosa era perfettamente scomparsa. Colle semplici sottrazioni sanguigne, specialmente se scarse e non soverchiamente ripetute, ottenni un aumento della sostanza granulare meno rilevante, come è indicato nella sua massima esplicazione, nelle figure 11 e 12.

Ricordando ora come nel periodo embrionale, la sostanza granulare rosso-violacea sia più abbondante e più facilmente dimostrabile che non sia poi nella vita adulta, noi possiamo ragionevolmente dedurre che quando lo stesso fatto, ed anche in maniera più cospicua, si verifichi nella vita adulta, (qualunque sia la causa che lo determini) questo significhi non un semplice ripristino di funzione, ma un vero ritorno degli organi ematopoietici e specialmente del midollo, allo stato embrionale, e come si possa quindi con la dimostrazione di questo reperto, fare un giudizio sullo stato funzionale del midollo stesso.

Noi abbiamo in altre parole, un nuovo criterio, da aggiungere a quello della comparsa in circolo dei normoblasti, per giudicare dello stato di reazione del midollo e conseguentemente della gravità della anemia.

Guidato da queste logiche deduzioni e dalle ricordate osservazioni, che ho potuto fare fino ad ora nel sangue circolante dell' uomo e degli animali, e da osservazioni sulle quali credo ora prematuro il riferire, sul midollo delle ossa, io credo di poter concludere:

Nelle anemie da semplice sottrazione di sangue, si ha rapidamente l' immissione in circolo di molti globuli rossi giovani, già esistenti nel midollo, e così questi, pur aumentando in numero (e li possiamo facilmente distinguere per la presenza nel loro interno di una sostanza cromatica) conservano immutati i propri caratteri normali: solo in pochi cioè, è possibile ottenere

la doppia differenziazione morfologica e cromatica della sostanza tingibile, che ci è data dalla coloraziona a fresco col brillant cresylblau [1].

Ripetendosi le sottrazioni sanguigne o sovrapponendosi a queste una causa tossica, comincia nel midollo un' attiva eritropoiesi, ed in circolo aumentano i globuli rossi giovani appena formati nei quali è possibile la ricordata differenziazione.

Esagerandosi lo stato anemico, va sempre più aumentando la sostanza granulare rosso-violacea, e diminuendo la filamentosa bleu, i globuli rossi cioè assumono un tipo distintamente embrionale.

Aggravandosi ancora le cause anemizzanti, ne resta turbato il tumultario risveglio funzionale del midollo, e vengono così formati ed immessi in circolo forme di globuli rossi, che esagerando i caratteri embrionali, se ne discostano. In questi la massa granulare aumentando, si trova in una quantità quale anche nei primi periodi di sviluppo, non è dato di riscontrare.

La comparsa dei globuli rossi a carattere schiettamente embrionale precede o va di pari passo colla comparsa dei normoblasti in circolo: la comparsa di globuli rossi che presentano esagerati i caratteri embrionali precede o va di pari passo colla comparsa dei megaloblasti in circolo, e in questi anche si fa più spiccata la reazione metacromatica con prevalenza distinta della parte granulare.

Dall' esame così di questa reazione metacromatica degli eritrociti, noi possiamo ricavare dei criteri utili per giudicare dello stato del midollo, ed insieme della gravità della anemia.

* * *

Nota. — Nella prima pubblicazione da me fatta su questo argomento io ho escluso coll' esame accurato della letteratura, che da altri autori fossero state le mie conclusioni precedentemente

(1) Anche nelle leucocitosi, una neoformazione vera di globuli bianchi da parte del midollo delle ossa ha sempre bisogno di un certo tempo per evolversi, né un semplice spostamento dei globuli bianchi, un aumento in determinate parti, ha significato di neoproduzione, come hanno dimostrato per i primi *Foà* e *Cesaris Demel* (2) e successivamente molteplici altri osservatori, hanno confermato.

(2) Foà e Cesaris Demel, *Leucocitosi e midollo della ossa*. (R. Acc. delle Scienze di Torino, 1899).

esposte. Io avevo preso in considerazione a questo riguardo i seguenti lavori:

1. *Ranvier,* Traitè tech. d'histol. Paris, 1895, pag. 218.
2. *Tarchanoff*, Arch. de phys. norm. et patholog. Ser. 2, T. 2, 1875.
3. *Giglio Tos,* Sulle granulazioni degli eritrociti di taluni anfibi. (Anat. Anz., XII, Bd. 14, 1896).
4. *Hayem*, Rech. sur l'evol. des hemat. dans le sang de l'homme et des vertebrés. (Arch. de Phys., Ser. 2, VI, 1899).
5. *Neumann*, Virch. Arch,. Bd. 143, 1896, pag. 225.
6. *Dekhuyzen,* Ueber das Blut der Amphibien. (Ver. der Anat. Ges., Wien, 1892).
7. *Gaule*, Arch. f. Anat. und. Phys., Abth., 1881, pag. 597.
8. *Bremer*, Ueber das Paranuclearkörper der gekernten Erytrocyten. (Arch. f. Mickr. Anat., Bd. 1895).
9. *Renaut*, Soc. de Biologie, 1879.
10. *Dehler*, Beitr. zur Ken. des feinerns Baues des roten Blutkörper beim Hinerembryo. (Arch. f. mickr. Anat., Bd. 46, 1898, pag. 414).
11. *Nicolas* Sur quelques partic. de struct. des erytr. nuclees. (Bibl. anatomique, t. IV, 1896, pag. 6);

oltre a quelli, troppo numerosi per essere ora ricordati, e risguardanti la dimostrazione e lo studio della sostanza cromatica contenuta in alcuni globuli rossi e dimostrabile coll' uso del rosso neutrale e del bleu di metilene.

In questi lavori noi vediamo come da parecchi, ma solo in un limitato numero di animali, e solo in speciali condizioni, furono descritte delle granulazioni o dei corpi inclusi negli eritrociciti, e come questi fatti siano stati in gran parte riferiti esclusivamente alla vita embrionale. Pochi poi per queste ricerche si sono valsi delle colorazioni a fresco del sangue. Ora io, sia dal semplice esame delle figure, da questi autori presentate, o dall'esame del sangue fatto nelle condizioni o coi metodi dai singoli autori stessi riferiti, ho potuto convincermi come in molti di questi casi si tratti di produzioni endoglobulari assolutamente distinte da quelle da me descritte. Altri reperti invece, e specialmente certe granulazioni di sostanza credute di natura vitellina, ritrovate nel

sangue embrionale o nei primissimi periodi della vita, si identificano con quelli da me descritti e che io credo di poter asserire ora, si trovano in tutti i periodi della vita, e si mutano a seconda delle condizioni patologiche nelle quali l' individuo si può trovare. Così credo anche, che certe immagini descritte da *Guarnieri* (1) in alcuni globuli rossi di individui anemici, e ritenuti da lui specifiche di questi stati stessi e dipendenti da una precipitazione a zolle dell' emoglobina, siano da identificare colle produzioni granulari da me descritte.

Infine credo utile di considerare a parte i paranuclei descritti da *Jolly* e sullo studio dei quali l' A. stesso è tornato a varie riprese. Nelle sue prime osservazioni fatte nei tritoni anemizzati dal digiuno (2), e nei topolini (3) quest' A. descrive dei corpi, che sembra siano assolutamente una cosa diversa e distinta, dalle sostanze granulose da me descritte. Infatti i corpi descritti da *Jolly* e da lui interpretati come gemmazioni nucleari staccate, e talora sostituenti completamente il nucleo, e presentanti la reazione delle cromatine, si differenziano dalle produzioni granulari da me descritte perchè, di queste, non si può mai vedere una derivazione nucleare, coesistono sempre al nucleo (quando si tratti di globuli rossi nucleati) e l' affinità cromatica è assolutamente distinta da quella del nucleo stesso.

In un successivo suo lavoro recente *Jolly* (4) avvicina invece, ai fatti da lui precedentemente descritti altri fatti osservati nel sangue dei mammiferi anemizzati ch' io credo si possano avvicinare a quelli da me descritti. Infatti di questo lavoro troviamo la seguente conclusione riportata in un auto-riassunto fatto dall' A. stesso in « Folia haematologica 1904 ».

« *On observe dans le sang des rats blancs saignées de gl. r. contenant un grain chromatique central semblable à ceux que J. a dècrit dans des notes precedentes, dans le sang des rats et*

(1) GUARNIERI e DADDI, Sulla metamorfosi nucleina degli eritrociti. Società Editr. Libraria, 1900.

(2) J. JOLLY, *Origine nucleaire des paranuclei des globules sanguins du triton.* (C. R. de l' Ass. des Anatomistes, X Sess., Liége, 1903, pag. 115); *Sur la formation des globules rouges des mammiféres.* (Soc. de Biol., 25 mars 1901).

(3) J. JOLLY, *Sur l'evolution des globules rouges dans le sang des embryons de mammiféres.* (Soc. de Biol., 1 avril, 1905).

(4) J. JOLLY, et J. STINI, *Sur les modification histologiques du sang après les hemorragies.* (Soc. de Biol., 22 julliet, 1905).

souris nouveau-nés. Cette reaction est moin constante que celle des globules nuclées. Toutefois l' apparition de ces globules speciaux à la sua suite des hémorragies e chez des animaux dont le sang n'en contenait pas avant l'operation, vient à l'appui de l'opinion precedemments ostenue par J. sur le nature nucléaire des grains colorables contenus dans ces globules rouges ».

Un esame comparativo, ch' io mi appresto ora a fare, permetterà di decidere se i corpi di *Jolly,* dimostrati col metodo di fissazione e di colorazione *Flemming*, siano comparabili a quelli da me colorati a fresco, e quindi se la seconda parte della soprascritta conclusione di *Jolly,* sia o meno sostenibile.

Sul significato poi della differenziazione cromatica e morfologica da me descritta e più specialmente sulla origine e sulla funzione delle due sostanze diverse differenziate, trovo ora impossibile il concludere, e prematuro anche l' emettere delle semplici ipotesi, giacchè ci mancano sino ad ora dei fatti così sicuramente acquisiti che ci permettano di formularle.

Spiegazione delle figure.

FIGURE 1, 2, 3. — Eritrociti giovani a contenuto cromatico nel quale colla colorazione a fresco col brillant-cresylblau è avvenuta la differenziazione in sostanza filamentosa bleu e granulare rosso-violacea. Simili immagini sono frequenti nel sangue dei neonati, e si trovano ancora nel sangue degli adulti. Le immagini riprodotte si riferiscono a sangue umano, ma sono poco dissimili quelle che si osservano in tutti gli altri mammiferi.

FIGURA 4. — Normoblasto circolante dell' uomo, colla doppia differenziazione della sostanza cromatica perinucleare.

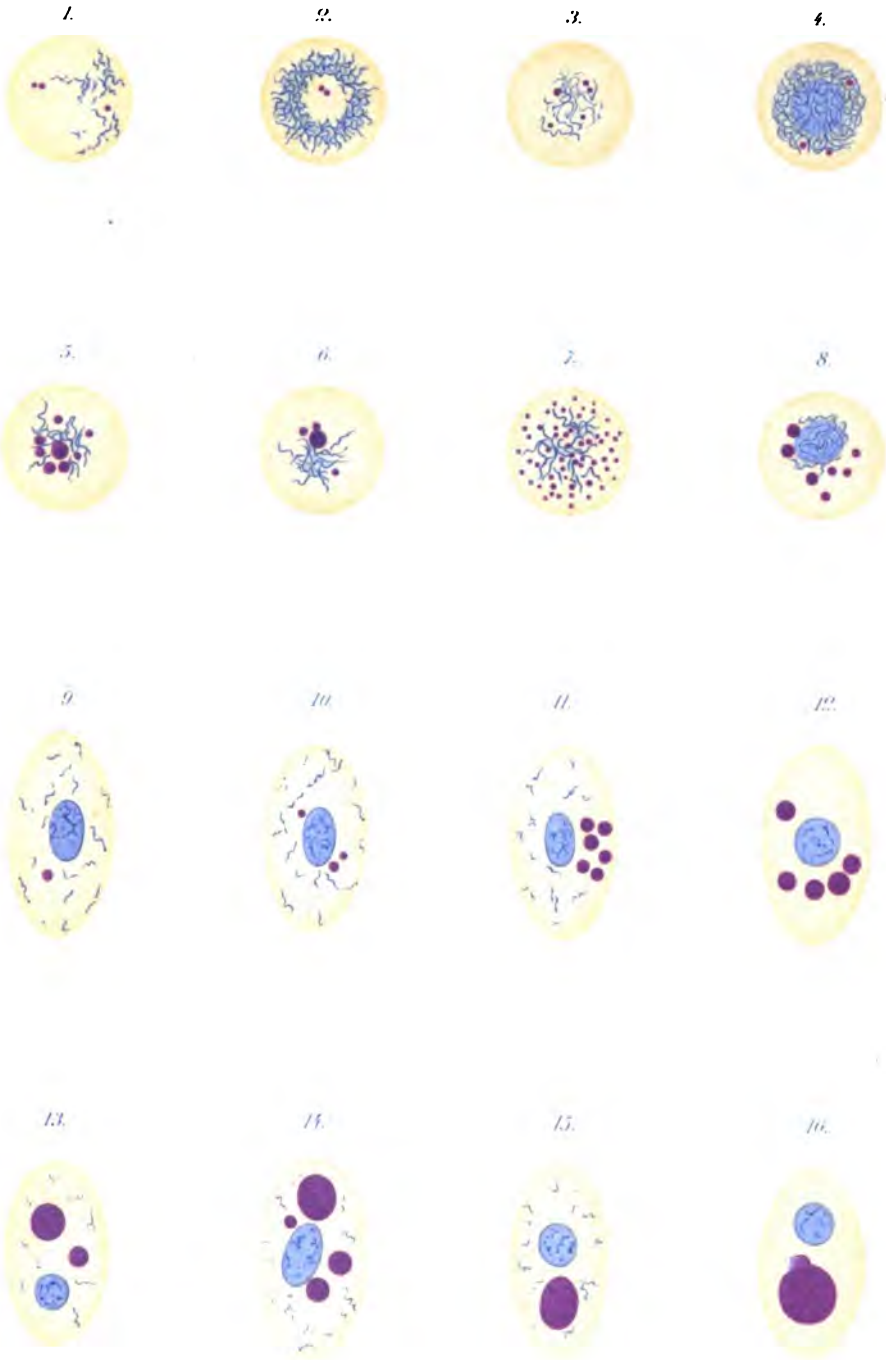
FIGURE 5, 6, 7. Aumento della sostanza granulare rosso-violacea in alcuni globuli rossi di gravi anemie (uomo) e sue varie disposizioni.

FIGURA 8. — Normoblasto d' uomo anemico con esagerazione della reazione metacromatica ed aumento della sostanza granulare rosso-violacea.

FIGURE 9 e 10. — Disposizione normale delle due sostanze cromatiche differenziabili negli eritrociti nucleati, di vari animali.

FIGURE 11 e 12. — Esagerazione della reazione metacromatica nei globuli rossi nucleati, ottenuta sperimentalmente con ripetute sottrazioni sanguigne.

FIGURE 13, 14, 15, 16. — Globuli rossi di una tartaruga anemica ed infetta, nei quali si ha un enorme aumento della sostanza granulare rosso-violacea, a detrimento della sostanza filamentosa bleu.



A. Cesaris-Demel — *Sulla reazione metacromatica degli eritrociti ecc.*

[Dall' Istituto di Patologia Generale della R. Università di Napoli
diretto dal prof. G. Galeotti].

SULLA FUNZIONE DEI MUSCOLI DEGENERATI.

IV^a Comunicazione.

(Sulla elasticità dei muscoli, normali e degenerati).

(Con 2 tavole).

Dott. GUIDO GUERRINI
LIBERO DOCENTE IN PATOLOGIA GENERALE.

A. Data la complessa costituzione del muscolo, dato il variare della costituzione col variare della funzionalità, dato che il muscolo, sopra tutto, non è un corpo per sua natura *isotropo,* non si può parlare di elasticità muscolare nel senso preciso di un fenomeno fisico. Nè tanto meno si possono cercare nel fenomeno dell' elasticità muscolare quelle costanti: *coefficiente* e *modulo* che rappresentano l' elasticità di un corpo omogeneo ed inerte.

Già il *v. Kries* aveva dimostrato che la elasticità di un muscolo non può avere il significato di una costante fisica.

Un muscolo vivente, sottoposto a trazione non può essere considerato come, ad esempio, un filo metallico. Nel muscolo persiste per lungo tempo un certo grado di attività metabolica per cui si consumano materiali anabolici e si accumulano sostanze cataboliche (*Gotschlich, Heidenhein*); di più l'azione meccanica determinata dal peso è uno stimolo per la fibra muscolare (*Richet, Rossbach, Blix, Wedensky, Schenck, Van Anrep, Benedicenti, Fick, Place, Heidenhein, Santesson,* ecc.). La trazione determinata dal peso è uno stimolo per la contrazione. Perciò si hanno in antagonismo l' azione fisica della gravità, per cui il muscolo

tende ad allungarsi, e l'azione biologica della contrazione per cui il muscolo tende a raccorciarsi.

I fenomeni dell'elasticità muscolare non si potrebbero, quindi, studiare che in muscoli privi della proprietà di contrarsi. Il che non sempre è stato fatto.

La sezione del nervo, la curarizzazione, l'esperimento a temperatura bassa, come usò qualcuno, possono togliere al fenomeno la compartecipazione dell'elemento nervoso, ma non possono essere sufficienti a portare il fenomeno dell'elasticità muscolare entro il campo di un fenomeno fisico.

E che nel fenomeno dell'elasticità muscolare, presa questa nel senso il più lato, possa entrare l'elemento vitale è confortato per via indiretta da un doppio ordine di fatti: che, ogni altra condizione identica, il muscolo morto e il muscolo vivo e il muscolo in riposo e il muscolo contratto (contrazione *tonica*) non si comportano allo stesso modo quando sottoposti alla trazione di un peso.

Ciò non pertanto l'elasticità muscolare è stata studiata ripetutamente in condizioni fisiologiche e in condizioni fisiopatologiche.

E l'argomento è assai importante. Per la parte che l'elasticità muscolare ha nella contrazione muscolare singola (per la fusione delle scosse) e nella funzione muscolare *in toto*, (per l'azione dei muscoli antagonisti, per il *tono*, ecc. ecc.).

Sono stati impiegati nella ricerca metodi tecnici i più diversi. Il *Weber*, il *Du Bois Reymond*, lo *Chaureau*, il *Lanlanié* impiegarono metodi così detti ottici. Il *Volkmann*, il *Wittich*, il *Blix*, il *Brodie* impiegarono, invece, metodi grafici.

Il *Blix*, il *Brodie*, il *Bergogné*, il *Nicolaides* costruirono anche apparecchi per quest'ordine di ricerche.

Ma il resultato degli esperimenti non è stato sempre concorde. Secondo il *Weber* l'elasticità del muscolo è una elasticità quasi completa. Secondo il *Blix* (muscoli adduttori, coscia della rana) un muscolo disteso rapidamente può tornare, dopo alcune oscillazioni, alla propria lunghezza iniziale. Ma il limite massimo dell'elasticità muscolare è facilmente sorpassato. Un gastrocnemio di rana normale dopo una carica di 50 grammi si deforma stabilmente e non torna alla lunghezza di prima.

Il fenomeno fu confermato dall'*Hermann*. Il *Donders* aggiunse che il muscolo normale ed il muscolo curarizzato hanno formule di elasticità diverse: il *Wundt* che il peso capace di raddoppiare in lunghezza una massa di muscolo di 1 mmq. è = gr. 273,4; che il *coefficiente dell'elasticità* muscolare è: 0,094 per il muscolo vivo e 0,157 per il muscolo morto.

Secondo alcuni, molti veleni avrebbero influenza sull'elasticità muscolare (*Rossbach*, *v. Anrep*). Il tannino, per esempio, l'aumenterebbe e perfezionerebbe.

Molti hanno distinto nell'elasticità muscolare una *estensibilità* ed una *retrattilità* e suddistinto l'una e l'altra in *immediata* e *complementare*. È noto, infatti, che se a un capo di un muscolo si sospende un certo peso, il muscolo si allunga prima rapidamente (*estensibilità immediata*) poi, lentamente (*estensibilità complementare*). E, analogamente, che tolto il peso, il muscolo si accorcia prima rapidamente (*retrattilità immediata*) poi, lentamente (*retrattilità complementare*). Ma la *retrattilità* non riporta il muscolo alla propria lunghezza iniziale. La trazione induce sempre un certo grado di deformazione stabile che si può chiamare *allungamento residuo* ed è espresso dalla differenza fra l'*estensibilità* e la *retrattilità*.

In altre parole l'elasticità muscolare sarebbe un caso di elasticità incompleta.

La *estensibilità* e la *retrattilità* furono anche studiate separatamente.

E si vide che gli allungamenti muscolari non sono esattamente proporzionali al peso e che l'allungamento diminuisce da prima rapido poi lentamente, per cui la curva dell'elasticità muscolare anzichè una retta sarebbe una iperbole (*Wertheim*).

Nei muscoli di rana e nei muscoli di topo (*Blix, Brodie*) l'allungamento, entro certi limiti, può decrescere con l'aumento del peso. Nei muscoli dell'uomo (*Mosso, Benedicenti*) può accadere il fatto opposto, benchè intervengano oscillazioni di *estensibilità* e di *retrattilità* sincrone con i movimenti del respiro e differenze individuali tipiche che si mantengono persistentemente.

Sottoponendo un muscolo morto alla trazione di pesi crescenti gli allungamenti progressivamente decrescono.

A parità di peso il muscolo morto si allunga più del muscolo vivo.

La temperatura influisce assai sul grado e la forma della estensibilità muscolare (*Schmulewitsch*, *Samkowy*, *Boudet*, *Moriggia*).

Il muscolo sartorio della rana riscaldato a + 30°C, + 32°C, presenta un accorciamento temporaneo che scompare col raffreddamento. Temperature più elevate provocano accorciamenti duraturi dovuti a un fenomeno di rigidità termica (*Gotschlich*, *Samkowy*).

Il *Malmström* aumentando la temperatura da + 2°C a + 25°C osservò un aumento dell' *estensibilità* che raggiunge il massimo rapidamente. Il *Benedicenti* osservò ancora che temperature di + 40°, + 41°C, diminuiscono l' *estensibilità* ed aumentano la *retrattilità*, che le temperature molto basse diminuiscono la *retrattilità* ed aumentano l' *estensibilità*, che la fatica rende il muscolo assai più estensibile del normale, che il sonno diminuisce l'*estensibilità* ed aumenta la *retrattilità*, che la rigidità cadaverica non altera, o aumenta, la *retrattilità* e diminuisce la *estensibilità* e che invece la lesione del nervo agisce ordinariamente in senso opposto.

Altri ha visto che l'arresto del circolo diminuisce l' *estensibilità*.

Come ho accennato già da principio, la elasticità muscolare non è la stessa nel muscolo in riposo e nel muscolo contratto.

Secondo il *Weber* il muscolo contratto è meno elastico e più estensibile e caricando un muscolo in riposo con un peso considerevole e facendolo contrarre, il muscolo si allunga anzichè raccorciarsi.

Questo che è detto *paradosso del Weber* accadrebbe secondo l' A. perchè l' accorciamento. determinato dalla contrazione muscolare non compenserebbe l' allungamento dovuto a una diminuzione di elasticità. Ma perchè il fenomeno compaia meglio occorre che il muscolo sia affaticato.

Il così detto *paradosso del Weber* ammesso da alcuni (*Richet*, *De Varigny*) è negato da altri (*Marey*, *Rouxeau*) ed è nota la controversia a questo proposito fra il *Weber* e il *Volkmann*.

Per il *Wundt* la diminuzione dell' elasticità di un muscolo in

contrazione non è dovuta all' attività muscolare ma soltanto all' accorciamento. Infatti se si impedisce l' accorciamento del muscolo caricandolo di un sopra carico, l'eccitazione non è più capace di determinare l'allungamento.

Il *Donders* e il *Van Mansvelt* sperimentando sui muscoli flessori dell' avambraccio (bicipite e brachiale anteriore, uomo) contraddissero alle idee del *Weber*. Invece, il *Blix* giunse a resultati che parrebbero una conferma.

Lo *Chauveau*, studiando il fenomeno sui muscoli dell'uomo in contrazione volontaria, concluse che l'allungamento dei muscoli in contrazione è direttamente proporzionale con il carico addizionale e inversamente proporzionale con il carico equilibrato.

Lo *Schenck* notò, invece, che all' iniziarsi della contrazione la *estensibilità* del muscolo diminuisce (da 1 a 0,30-0,57); che la *estensibilità* aumenta con l' accorciamento, che nel massimo dell' accorciamento tetanico l' *estensibilità* è considerevolmente minore che nel massimo dell'accorciamento provocato da una scossa semplice. Ma l' accorciamento muscolare provocato da una scossa semplice è minore di quello tetanico. Ciò parrebbe, dunque, contraddire che un aumento di accorciamento induca un aumento di *estensibilitá* (*Wund*).

Il *Benedicenti* avrebbe osservato che la contrazione volontaria del muscolo diminuisce l' *estensibilità*.

Ma il comportamento dell' elasticità muscolare in rapporto con la contrazione si riannoda direttamente con un' altra proprietà del muscolo: con la così detta *tonicità*.

Il *Mosso*, anzi, ha suggerito di fondere nel solo concetto di *tonicità* i due concetti rispettivi di *tonicità* e di *elasticità*. Ma vero è che i due fenomeni hanno significato differente. La elasticità è un fenomeno fisico, la *tonicità* è piuttosto un fatto biologico, benchè alcuni fenomeni interpretati nel muscolo come dipendenti della tonicità siano stati anche osservati in varie specie di materia inerte, dal *Mosso* per esempio nel caoutchouc e nel sughero e dal *Blix* in una spira metallica immersa in un liquido molto denso.

Nella *tonicità* nel senso del *Mosso* ha la sua parte l' elasticità, allo stesso modo che nell'elasticità muscolare, intesa questa in senso lato, ha la sua parte la *tonicità*.

Si dovrebbe, anzi, per converso, dire che perchè mutazioni di *estensibilità* e mutazioni di *retrattilità* possano esprimere in qualche modo una mutazione di elasticità bisognerebbe potere escludere ogni influenza della *tonicità*.

Così il *Rossbach* ed il *van Anrep* ritengono che non si possa parlare di elasticità se non quando il muscolo sia sottratto ad ogni influenza del sistema nervoso. Ma l'esperimento ha dimostrato che anche in muscoli in cui manchi ogni traccia di elemento nervoso si possono avere, entro certi limiti, persistenti oscillazioni di *tono*.

In base alla minuta struttura del muscolo si è anche tentato di localizzare in diverse parti di esso la elasticità e la tonicità.

La sostanza *anisotropa* sarebbe tonica: la sostanza *isotropa* sarebbe elastica. La prima trasmetterebbe gli effetti motori per l'intermedianza della seconda (*Doyon*).

Secondo il *Rossbach* e il *van Anrep*, alcuni veleni (cocaina, curaro) agirebbero sul *tono*, e non agirebbero sulla elasticità: altri invece (veratrina, digitale) agirebbero sulla elasticità e non agirebbero quasi affatto sul *tono*.

E basti questo per dimostrare come il fenomeno dell'elasticità, già così complesso per il fisico, lo divenga ancora più per le ricerche del biologo. E deliberatamente non mi sono occupato che della sola elasticità di trazione, benchè anche ad esempio la elasticità di torsione sia stata studiata nel muscolo (*Weber, Keiser, Schenck*).

* * *

B. Ma se per le ragioni dette sopra non si può parlare di elasticità muscolare nel senso preciso di un fenomeno fisico, si può parlare di elasticità del muscolo in un senso più generico, cioè di un corpo che deformato tende a tornare alla forma primitiva.

Questa elasticità, come ho detto sopra, è sempre un caso di *elasticità incompleta*, cioè il muscolo una volta disteso non ritorna alla sua lunghezza iniziale.

Ma anche intesa in questo senso generico l'elasticità del muscolo è argomento importante in fisiologia e in patologia.

E se anche non si può rappresentare la elasticità per mezzo di costanti, si possono fare confronti utili fra muscoli e muscoli

in diverso stato di funzione o di struttura, purchè si mantengano inalterate le condizioni sperimentali.

Ciò che allora serve per raffronto sono le curve che si possono costruire riportando sull'ascissa il tempo e sulle ordinate le variazioni di lunghezza del muscolo, sotto l'azione del peso di carica e dopo che il peso è stato levato.

Queste curve che per semplice comodo di espressione si possono chiamare *curve di elasticità* sono, per le ragioni sopra dette, le risultanti di fattori fisici e di fattori biologici.

Perciò occorre innanzi tutto interpretare il significato dei varî tratti che le compongono poichè esse evidentemente non sono continue.

Consideriamo le curve di un muscolo normale (figura I della Tavola I).

1. Appena applicato il peso di carica si ha un allungamento immediato rapido (tratto *a, b* della curva — *estensibilità immediata*) che raggiunge approssimativamente il 59 °/₀ dell'allungamento complessivo e dipende dal fatto fisico della trazione per gravità.

2. In un secondo periodo di tempo il muscolo continua ancora a distendersi; ma gradatamente, in modo uniforme e continuo. Questo allungamento (tratto *b, c* della curva — *estensibilità complementare*) rappresenta il 41 °/₀ dell'allungamento complessivo ed in esso hanno gran parte i fattori biologici, come credo di aver dimostrato con esperienze che esporrò più avanti.

Anche la durata dell'*estensibilità* complementare espressa dal segmento *c, d* segnato ha un significato biologico che non deve essere trascurato.

3. Tolto il peso nel momento *e* il muscolo si raccorcia rapidamente (tratto *e, f* — *retrattilità immediata*). Anche questo probabilmente è in prevalenza un fenomeno fisico.

4. Poi, il muscolo si raccorcia ancora per la durata del tratto *f, g (retrattilità complementare)*. L'accorciamento è regolare e procede in maniera continua.

Esso dipende in gran parte da fattori biologici. Anche la durata del tratto *g, h* corrisponde probabilmente a condizioni vitali del muscolo.

5. Resta infine da considerare il tratto *g*, *k* *(allungamento residuo)*. Esso rappresenta la deformazione persistente subìta dal muscolo sotto la trazione del peso.

L' elasticità del muscolo, come ho detto più sopra, è sempre un caso di elasticità incompleta.

Ora, appunto, l'*allungamento residuo* è l'indice del grado dell' elasticità. Quando l'allungamento residuo è = 0 si ha *elasticità completa:* quando l'allungamento residuo e l'estensibilità totale si equivalgono in valore si ha invece *anelasticità completa.*

* * *

C. Per la costruzione della curva ho sperimentato come segue:

Disposto l'esperimento nel modo che dirò, sottoponevo il muscolo alla trazione, seguivo l'*estensibilità* sino al punto massimale *(estensibilità immediata* e *complementare)* e dopo 15' da che l'*estensibilità* aveva raggiunto il termine, scaricavo il peso e seguivo in senso inverso, il decorso della *retrattilità (immediata* e *complementare).* Dalla differenza fra la *retrattilità* e l'*estensibilità* calcolate *in toto* deducevo, volta per volta, il valore dell'*allungamento residuo.*

Il peso di carica non ha mai variato durante il corso dell'esperimento, per evitare la influenza nota della *formula di deformazione* sul decorso dell'elasticità.

L' apparecchio di cui mi sono giovato era costituito nel modo che segue.

Una leggera asticella metallica era bilanciata in equilibrio orizzontale su due punte. Un capo dell' asticella a un lato del fulcro portava un indice leggerissimo e rigido della lunghezza di 370 mm. L'altro capo, a 10 mm. dal fulcro, portava due fori l'uno sull' altro sulla medesima verticale. Al foro superiore era connesso il muscolo con un filo di rame abbastanza grosso. Al foro inferiore era sospeso un piattello. Caricato questo sino all'equilibrio della leva (gr. 6,5) e portato il muscolo nelle condizioni opportune, aggiungevo il peso di carica che era costantemente di 50 grammi. L'allungamento del muscolo sottoposto a trazione e la retrazione del muscolo a trazione cessata erano segnate rispettivamente: da

un abbassamento e da un sollevamento della leva nella parte del muscolo, da un innalzamento e da un abbassamento proporzionali della leva dalla parte dell'indice. E poichè gli spostamenti dell'indice avvenivano su una scala graduata al millimetro, con un calcolo molto semplice si potevano ricavare i valori rispettivi della *estensibilità* e della *retrattilità*.

Dalla lunghezza del muscolo calcolata all'inizio dell'esperimento deducevo volta per volta il $^0/_0$ dalla *estensibilità*, della *retrattilità*, dell'*allungamento residuo*.

Il muscolo era tenuto in una camera umida con tutte le precauzioni sperimentali del caso. Il *coefficiente di elasticità* del filo di rame di connessione è per un peso di 50 grammi abbastanza piccolo per trascurarlo. In ogni modo il filo usato era sempre dello stesso spessore ($^8/_{10}$ di mm.) e della stessa lunghezza (15 mm.).

Ho sperimentato sul gastrocnemio di rana perchè questo è il muscolo che mi ha servito per tutte le ricerche già pubblicate sulla funzione dei muscoli degenerati ed a me, appunto, interessava lo studio più che tutto per acquisire un fatto che concorresse a interpretare le turbe funzionali dei muscoli degenerati.

Tolgo dal protocollo delle esperienze:

I. Esperimenti su muscoli normali. Temperatura media dell'ambiente + 22°.2 C. *Rane curarizzate.*

Rana I, femmina, peso gr. 28, gastrocnemio destro, lunghezza in mm. 30.

Rana II, femmina, peso gr. 27, gastrocnemio sinistro, lunghezza in mm. 30.

Rana III, femmina, peso gr. 28, gastrocnemio destro, lunghezza in mm. 29.

Rana IV, maschio, peso gr. 25, gastrocnemio sinistro, lunghezza in mm. 31.

Rana V, femmina, peso gr. 28, gastrocnemio destro, lunghezza in mm. 30.

Resultato delle misure:

TABELLA I.

Esperimento			I	II	III	IV	V
Estensibilità	Totale	mis.	0.622	0.629	0.662	0.641	0.627
		°/₀	2.066	2.096	2.282	2.210	2.090
	Residuo	mis.	0.432	0 405	0.405	0.364	0.334
		°/₀	1.440	1.350	1.396	1 255	1.113
	Complem.	mis.	0.190	0 224	0.257	0.277	0.293
		°/₀	0.626	0.746	0.886	0.955	0.877
		dur.	65′	65′	65′	60′	60′
Retrattilità	Totale	mis.	0.551	0.570	0.618	0.524	0.554
		°/₀	1.836	1.900	2.131	1.806	1.846
	Immed.	mis.	0.443	0.502	0.524	0.443	0.440
		°/₀	1.476	1.673	1.805	1.527	1.466
	Complem.	mis.	0.108	0.068	0.074	0.081	0.114
		°/₀	0.350	0.227	0.326	0.279	0.380
		dur.	25′	35′	35′	30′	35′
Allungam.		mis.	0.071	0.059	0.054	0.117	0.073
Residuo ..		°/₀	0.230	0.196	0.151	0.404	0.244

Con i dati dell' esperimento V è costruita la curva I dalla Tavola I.

* * *

D. A proposito di quanto ho detto al n. 2 del cap. B bisogna osservare quanto segue: Se l' applicazione di un peso ad un

muscolo rappresenta un certo stimolo per cui il muscolo si contragga (*Richet, Rossbach, Blix, Wedensky, Schenck, van Anrep, Benedicenti, Fick, Santesson, Place, Heidenhein*) i valori del tratto *c, d* della *curva di elasticità* risulterebbero da un antagonismo fra la contrazione che accorcierebbe il muscolo e la trazione che lo allungherebbe.

La supposizione teoretica è suscettibile abbastanza bene di una prova sperimentale. E a questo fine sono state eseguite le ricerche sotto riassunte.

Se la durata della *estensibilità complementare* è in rapporto con la *contrattilità*, nelle *curve di elasticità* dei muscoli sottoposti all' azione di narcotici o preventivamente affaticati si dovrebbe avere, evidentemente, una minor durata del tratto *b, c* (*estensibilità complementare*).

Ed ecco il risultato delle esperienze:

II. Esperimenti sotto l'azione del cloroformio: temperatura + 22°.2 C. *Rane curarizzate.*

Rana XII, femmina, peso gr. 28, gastrocnemio destro, lunghezza mm. 30.

Rana XIII, femmina, peso gr. 27, gastrocnemio destro, lunghezza mm. 30.

Rana XIV, femmina, peso gr. 27, gastrocnemio sinistro, lunghezza mm. 29.

Rana XV, femmina, peso gr. 28, gastrocnemio sinistro, lunghezza mm. 30.

Resultato delle misure:

TABELLA II.

Esperimento			XII	XIII	XIV	XV
Estensibilità	Totale	mis.	0.654	0.689	0.705	0.743
		%	2.146	2.296	2.350	2.476
	Immed.	mis.	0.630	0.662	0.670	0.709
		%	2 066	2.206	2.239	2.442
	Complem.	mis.	0.024	0.027	0.035	0 034
		%	0.080	0.090	0.011	0.046
		dur.	15′	15′	10′	15′

III. Esperimenti sotto l'azione dell'etere. Temperatura + 22°.2 C. *Rane curarizzate.*

Rana XVI, femmina, peso gr. 28, gastrocnemio destro, lunghezza mm. 30.

Rana XVII, femmina, peso gr. 27, gastrocnemio sinistro, lunghezza mm. 29.

Rana XVIII, maschio, peso gr. 23, gastrocnemio sinistro, lunghezza mm. 26.

Resultato delle misure :

TABELLA III.

Esperimento			XVI	XVII	XVIII
Estensibilità	Totale	mis.	0.675	0.729	0.727
		°/₀	2.250	2.490	2.423
	Immed.	mis.	0 662	0.702	0.703
		°/₀	2.207	2.400	2.343
	Complem.	mis.	0.013	0.027	0.024
		°/₀	0.043	0.090	0.080
		dur.	10′	15′	15′

IV. Esperimenti su muscoli affaticati. I muscoli prima di essere sottoposti alla prova dell'elasticità erano tetanizzati per 10′ sotto carica di 50 gr. Temperatura media + 22°.2 C. *Rane curarizzate.*

Rana XIX, femmina, peso gr. 27, gastrocnemio destro, lunghezza mm. 30.

Rana XX, maschio, peso gr. 23, gastrocnemio destro, lunghezza mm. 28.

Rana XXI, femmina, peso gr. 28, gastrocnemio sinistro, lunghezza mm. 30.

Rana XXII, femmina, peso gr. 28, gastrocnemio destro, lunghezza m. 29.

Resultato delle misure :

TABELLA IV.

Esperimento			XIX	XX	XXI	XXII
Estensibilità	Totale	mis.	0.708	0.684	0.695	0.678
		°/₀	2.360	2.246	2.316	2.260
	Immed.	mis.	0.663	0.639	0.633	0.623
		°/₀	2.210	2.096	2.110	2.110
	Complem.	mis.	0.045	0.045	0.062	0.055
		°/₀	0.150	0.150	0.206	0.150
		dur.	15′	10′	10′	15′

E riassumendo, comparativamente con i muscoli normali, i risultati degli esperimenti dei gruppi II, III, IV, si ha:

TABELLA V.

Esperimento			mm. norm.	clorof.	etere	mm. affat.
Estensibilità	Totale	mis.	0.642	0.698	0.702	0.693
		°/₀	2.174	2.311	2.370	2.300
	Immed.	mis.	0.383	0.669	0.682	0.643
		°/₀	1.276	2.254	2.303	2.153
	Complem.	mis.	0.241	0.029	0.020	0.053
		°/₀	0.791	0.045	0.066	0.178
		dur.	62′	12′	12′	12′

L' ipotesi sopra enunciata è dunque confermata dall' esperimento. I valori del tratto *c, d* della *curva di elasticità* sono, dunque, il risultato di un antagonismo fra la contrazione che accorcia il muscolo e la trazione che tende ad allungarlo.

Dato l' intervento dell' elemento vitale nel fenomeno dell' elasticità muscolare, altri fatti inerenti a questa possono, allora, essere spiegati: perchè il muscolo curarizzato ed il muscolo normale abbiano diversa elasticità (*Donders*); perchè la linea dell' estensibilità muscolare sia una iperbole anzichè una retta (*Wertheim*); perchè l' allungamento entro certi limiti possa diminuire con l'aumentare del peso (*Blix, Brodie*); perchè il muscolo sia più estensibile alla fine della contrazione (*Schenk*); perchè la contrazione volontaria diminuisca l' estensibilità (*Benedicenti*); perchè la temperatura influisca così sopra il grado dell' estensibilità muscolare (*Schmulewitsch, Samkowy, Boudet, Moriggia*).

Anche il così detto *paradosso del Weber* potrebbe forse esserne alquanto chiarito. È noto, infatti, come esso avvenga meglio nei muscoli affaticati.

Nelle Tavole sono riprodotte le curve degli esperimenti XIV, XVIII e XIX.

* * *

E. Come conseguenza di quanto sopra, il muscolo normale dopo tolto il peso (punto *e*) si trova, in uno stato di considerevole affaticamento. Perciò il *tono* (che se anche non nella parte precipua voluta dal *Mosso* deve pure essere considerato quando si parli di deformazione) sarebbe in tal caso molto basso. Ma tolta la causa che affatica il muscolo, il *tono* potrebbe tendere a ristabilirsi. Il tratto *f, h* potrebbe dunque essere l'esponente di questo fatto.

In tal maniera il tratto *f, h* rappresenterebbe il ritorno del *tono:* il tratto *f, g* la capacità del restauro e il tratto *g, h* il tempo necessario perchè questo avvenga.

Ma anche questa ipotesi può avere una prova sperimentale. Al qual fine ho istituito le ricerche sotto riassunte:

V. Disposto l'esperimento come di norma, ho fissato sulla leva, dalla parte ove era connesso il muscolo, una penna lunga e leggera. La punta della penna rispondeva al tamburo di un chimografo.

Dopo tolto il peso di carica (fine del tratto *e, f* della curva) provocavo una contrazione del muscolo con un colpo di corrente indotta usando uno stimolo sovramassimale. Cessata la *retrattilità complementare* (fine del tratto *f, k* della curva) provocavo una seconda scossa.

Poichè lo stimolo sovramassimale permette di escludere l'influenza di una mutazione di eccitabilità, se veramente il tratto *f, h* corrisponde ad un restauro, a parità di condizioni la scossa in *k*, deve essere più alta che la scossa in *f*.

Tolgo dal protocollo delle esperienze:

Rana XXIII, femmina, peso gr. 28, gastrocnemio destro, lunghezza mm. 30, estensibilità totale 0,629, retrattilità totale 0,585, immediata 0,415, complementare 0,170.

Rana XXIV, femmina, peso gr. 27, gastrocnemio sinistro, lunghezza mm. 29, estensibilità totale 0,659, retrattilità totale 0,535, immediata 0,501, complementare 0,034.

Rana XXV, maschio, peso gr. 22, gastrocnemio destro, lunghezza mm. 27, estensibilità totale 0,639, retrattilità totale 0,559, immediata 0,415, complementare 0,144.

Rana XXVI, femmina, peso gr. 28, gastrocnemio sinistro, lunghezza mm. 30, estensibilità totale 0,628, retrattilità totale 0,550, immediata 0,430, complementare 0,120.

Rana XXVII, femmina, peso gr. 28, gastrocnemio destro, lunghezza mm. 29, estensibilità totale 0,641, retrattilità totale 0,525, immediata 0,442, complementare 0,083.

Rana XXVIII, maschio, peso gr. 25, gastrocnemio sinistro, lunghezza mm. 27, estensibilità totale 0,640, retrattilità totale 0,525, immediata 0,441, complementare 0,084.

Rana XXIX, femmina, peso gr. 28, gastrocnemio destro, lunghezza mm. 28, estensibilità totale 0,621, retrattilità totale 0,550, immediata 0,441, complementare 0,109.

Rana XXX, femmina, peso gr. 28, gastrocnemio sinistro, lunghezza mm. 29, estensibilità totale 0,661, retrattilità totale 0,570, immediata 0,498, complementare 0,072.

Rana XXXI, femmina, peso gr. 27, gastrocnemio destro, lunghezza mm. 28, estensibilità totale 0,675, retrattilità totale 0,566, immediata 0,484, complementare 0,082.

Altezza della scossa in millimetri:

TABELLA VI.

Esperimento	Altezza della scossa alla fine della	
	estensib. immed.	estensib. complem.
XXIII	15	35
XXIV	37	48
XXV	11	34
XXVI	15	47
XXVII	15	44
XXVIII	12	49
XXIX	11	30
XXX	15	48
XXXI	17	38

Anche questa seconda ipotesi è stata, dunque, confermata dalla prova sperimentale.

* * *

F. Stabilito così il valore per ciascun segmento della curva sono passato, finalmente, alla ricerca dell'elasticità nei muscoli degenerati.

Per provocare la degenerazione ho ricorso al metodo solito delle istillazioni di soluzioni di Ph. (in olio di mandorle) nel sacco dorsale.

Tolgo dal protocollo delle esperienze.

VI. Esperimenti con muscoli in degenerazione grassa. Temperatura + 22°.2 C. *Rane curarizzate.*

Rana XXXII, femmina, peso gr. 28, gastrocnemio destro, lunghezza in mm. 30, quantità totale di Ph. istillata gr. 0,0012.

Rana XXXIII, femmina, peso gr. 27, gastrocnemio destro, lunghezza in mm. 30, quantità totale di Ph. istillata gr. 0,002.

Rana XXXIV, femmina, peso gr. 28, gastrocnemio destro, lunghezza in mm. 29, quantità totale di Ph. istillata gr. 0,003.

Rana XXXV, maschio, peso gr. 23, gastrocnemio sinistro, lunghezza in mm. 30, quantità totale di Ph. istillata gr. 0,004.

Rana XXXVI, femmina, peso gr. 28, gastrocnemio sinistro, lunghezza in mm. 30, quantità totale di Ph. istillata gr. 0,003.

Rana XXXVII, maschio, peso gr. 25, gastrocnemio destro, lunghezza in mm. 31, quantità totale di Ph. istillata gr. 0,003.

Riassunto delle misure.

TABELLA VII.

Esperimenti			XXXII	XXXIII	XXXIV	XXXV	XXXVI	XXXVII
Estensibilità	Totale	mis.	0.648	0.640	0.672	0.635	0.645	0.602
		°/₀	2.160	2.133	2.317	2.116	2.150	1.941
	Immed.	mis.	0.527	0.554	0.589	0.575	0.610	0.518
		°/₀	1.756	1 846	2.031	1.916	2.033	1.670
	Complem.	mis.	0.121	0.086	0 083	0.060	0.035	0.084
		°/₀	0.404	0.287	0.286	0.200	0.117	0.271
		dur.	15′	15′	20′	15′	15′	20′
Retrattilità	Totale	mis.	0.481	0.481	0.456	0.456	0.462	0.448
		°/₀	1.603	1.603	1.572	1.520	1.540	1.445
	Immed.	mis.	0.443	0.418	0.391	0.383	0.408	0.389
		°/₀	1.476	1.393	1.347	1.243	1 360	1.254
	Complem.	mis.	0.038	0.063	0.065	0.073	0.054	0.059
		°/₀	0.127	0.210	0.225	0.287	0 180	0.191
		dur.	30′	25′	30′	25′	25′	25′
Allungam ..		mis.	0.167	0.159	0.216	0.179	0 183	0.154
Residuo		°/₀	0.557	0.530	0.745	0.596	0.610	0.496

La curva dell'esperimento XXXVI è riprodotta nella Tavola II.

Confrontando la misura delle *curve di elasticità* nei muscoli normali e nei degenerati si ottengono le quote seguenti:

TABELLA VIII.

			Muscoli normali		Muscoli degenerati	
			massimo	minimo	massimo	minimo
Estensibilità	Totale	mis.	0.662	0.622	0.672	0.602
		°/₀	2.282	2.066	2.317	1.941
	Immed.	mis.	0.432	0.334	0.610	0.518
		°/₀	1.440	1 113	2.033	1.670
	Complem.	mis.	0.293	0.190	0.121	0.035
		°/₀	0.955	0.626	0.404	0.117
		dur.	65′	60′	20′	15′
Retrattilità	Totale	mis.	0.618	0.524	0.481	0.448
		°/₀	2.131	1.806	1.603	1.445
	Immed.	mis.	0.524	0 440	0.443	0.383
		°/₀	1.805	1 466	1.476	1.243
	Complem.	mis.	0.114	0.068	0.073	0.038
		°/₀	0.380	0.227	0.287	0 127
		dur.	35′	25′	30′	25′
Allungam.. ...		mis.	0.117	0.054	0.216	0.154
Residuo		°/₀	0.404	0.151	0.745	0.493

* * *

G. E dall' esame delle tabelle risulta chiaramente quanto segue:

I. Che nei muscoli in degenerazione grassa e nei muscoli normali a parità di condizioni l' estensibilità totale *è press' a poco la stessa (muscoli normali: 0,641; muscoli degenerati: 0,637).*

II. Che nei muscoli in degenerazione grassa a parità di condizioni la estensibilità immediata *è considerevolmente aumentata (1 : 1,21).*

III. Che nei muscoli in degenerazione grassa la estensibilità complementare *è considerevolmente diminuita (1 : 0,32).*

IV. Che nei muscoli in degenerazione grassa, a parità di condizioni è diminuita la retrattilità, totale, immediata e complementare. (Retrattilità totale: *1:0,81;* retrattilità immediata *1:0,85;* retrattilità complementare 1 *: 0,60*).

V. Che nei muscoli in degenerazione grassa a parità di condizioni è aumentato l' allungamento residuo (1 : 2,17).

Ma tenendo conto di quanto sopra, circa i fattori che hanno parte nella *curva di elasticità*, si può dire qualcosa di più sulle variazioni e modificazioni riscontrate nei muscoli degenerati.

L' aumento riscontrato nell' *elasticità immediata* dipende dunque prevalentemente da modificazioni che subisce il muscolo in degenerazione grassa. Tra queste è notevole particolarmente l'aumento dell' acqua percentuale e la dimuzione delle sostanze solide [1].

L' aumento dell' acqua è certo a scapito della compattezza e della coesione del muscolo.

Ma anche l' aumento dell' *allungamento residuo* (che ci indica che l' elasticità è nel muscolo degenerato ancora più lontana dall' esser completa di quello che sia nel muscolo normale) dipende, forse, prevalentemente da queste modificazioni.

---

[1] L' *Hösslin* ad esempio ha riscontrato che l' acqua sale da 76.7 % a 77.1-80.7 % e che le sostanze solide diminuiscono da 22.3 % a 22.8-19.2 %.

La diminuzione e la minor durata della *estensibilità complementare* si debbono piuttosto considerare come dipendenti da una diminuita capacità contrattile del muscolo, onde questo reagisce meno e, comunque più brevemente, allo stimolo del peso.

Questo si accorda perfettamente con altri resultati sperimentali, i quali mi hanno dimostrato come il muscolo degenerato sia capace di minor lavoro e si stanchi più facilmente.

Anche la diminuzione della *retrattilità complementare* (la quale dipende dal *restauro* del muscolo dopo l'affaticamento prodotto dal peso) si spiega pure facilmente quando si consideri (come ho mostrato con altre ricerche) che nel muscolo degenerato la capacità al *restauro* è diminuita.

Appunti bibliografici.

BERGOGNÉ, Contribution à l'étude des propriétés physiques des muscles. Bordeaux, 1883.

BLIX, Bidrag till äran om muskelelasticitäten. Upsala, 1874.

BOUDET DE PARIS, De l'élasticité musculaire. (Th. de Paris, 1880).

GUERRINI, Di una proprietà meccanica del muscolo che si può chiamare potenza. (Lo Sperimentale, 1906).

HEIDENHEIN, Ueber eine die Muskelelasticität betreffende Frage. Berlin, 1856.

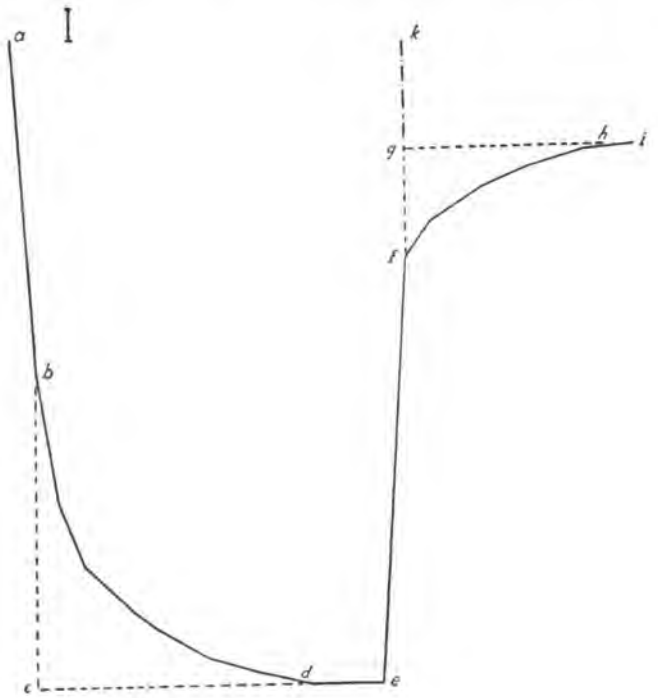
JENSEN, Ueber die Aggregatzustand des Muskels und der lebendigen Substanz überhaupt. (Pflüger's, A. LXXX, s. 176).

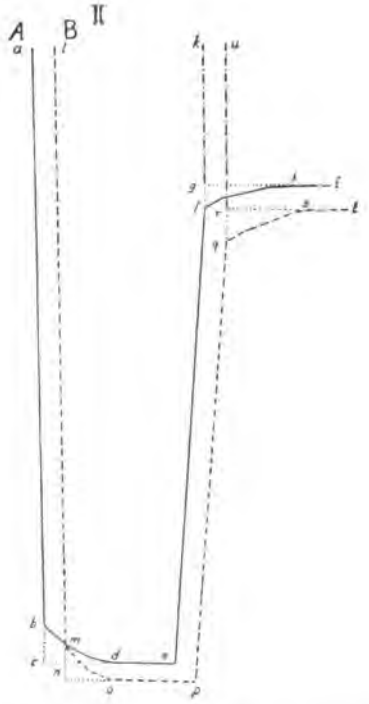
IMBERT, L'élasticité musculaire. (Arch. de physiol. norm. et pathol., 1897, pag. 296).

MAREY, Rôle de l'élasticité dans la contraction musculaire.

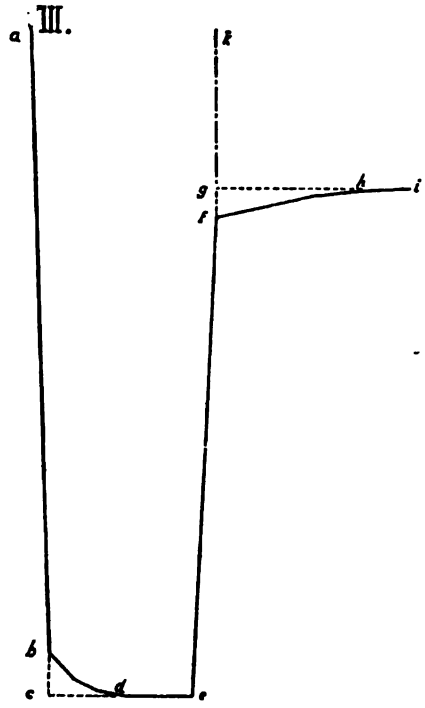
VOLKMANN, Commentatio de elasticitate muscolorum, 1856.

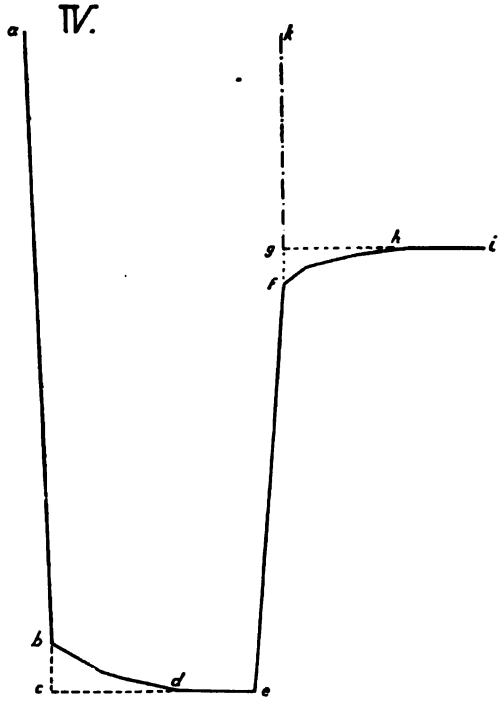
WUNDT, Ueber die Elasticität des organischen Gewebes. (Zeitschr. für rat. Med., VIII, 1859).





G. Guerrini — Sulla funzione dei muscoli degenerati.





G. Guerrini — Sulla funzione dei muscoli degenerati.

Firenze, Società Tip. Fiorentina - 8-1906

Spiegazione delle Tavole.

TAVOLA I.

I. *Curva dell'elasticità di un muscolo normale.* (Esperimento V) *a, b,* estensibilità immediata; *b, c,* estensibilità complementare; *c, d,* durata della estensibilità complementare; *e, f,* retrattilità immediata; *f, g,* retrattilità complementare; *g, h,* durata della retrattilità complementare; *g, k,* allungamento residuo.

II. A. *Curva dell'elasticità di un muscolo sotto l'azione del cloroformio.* (Esperimento XIV) *a, b,* estensibilità immediata; *b, c,* estensibilità complementare; *c, d,* durata dell'estensibilità complementare; *e, f,* retrattilità immediata; *f, g,* retrattilità complementare; *g, k,* allungamento residuo. B. *Curva dell'elasticità di un muscolo sotto l' azione dell' etere.* (Esperimento XVIII), *l, m,* estensibilità immediata; *m, n,* estensibilità complementare; *n, o,* durata dell' estensibilità complementare; *p, q,* retrattilità immediata; *q, r,* retrattilità complementare; *r, s,* durata della retrattilità complementare; *r, u,* allungamento residuo.

TAVOLA II.

III. *Curva dell'elasticità di un muscolo affaticato.* (Esperimento XIX) *a, b,* estensibilità immediata; *b, c,* estensibilità complementare; *c, d,* durata dell' estensibilità complementare; *e, f,* retrattilità immediata; *f, g,* retrattilità complementare; *g, h,* durata della retrattilità complementare; *g, k,* allungamento residuo.

IV. *Curva dell'elasticità di un muscolo in degenerazione grassa.* (Esperimento XXXVI) *a, b,* estensibilità immediata; *b, c,* estensibilità complementare; *c, d,* durata della estensibilità complementare; *e, f,* retrattilità immediata; *f, g,* retrattilità complementare; *g, k,* allungamento residuo.

RENDICONTI

DELLE

ADUNANZE DELL' ACCADEMIA MEDICO-FISICA FIORENTINA

Resoconto sommario delle sedute.

Adunanza pubblica del dì 31 Maggio 1906.

Presiede il Prof. G. BUFALINI, *Vice-Presidente.*

Sono presenti i Soci: AZZURRINI, BADUEL, BANTI, BUFALINI, CAPEI, FILIPPI, GIUNTOLI, LENZI, LEVI, LIVINI, LUSTIG, MAESTRO, MERCANTI, PIERACCINI, SCIUPFER, TADDEI.

Cappelli dott. Jader. — *Note sul ricambio materiale in alcuni casi di psoriasi trattati colle iniezioni di siero fisiologico.*

L' A. riferisce di alcune osservazioni fatte sul ricambio materiale in 6 malati di psoriasi sottoposti alle iniezioni di siero fisiologico. Tali casi riguardano quattro donne una di 8, una di 12, una di 20 e una di 38 anni e due uomini uno di 20 ed uno di 40 anni: di tali pazienti tre erano affetti da psoriasi volgare tipico, due da psoriasi con tendenza seborroica, ed uno da psoriasi atipico sia per gli elementi eruttivi che per la sede.

L' A. ha stabilito per ciascun malato due periodi di osservazione, uno prima e uno dopo l' inizio delle iniezioni fisiologiche, e questo secondo periodo ad un intervallo dal primo, diverso per ogni malato.

L' A. dalle osservazioni cliniche e sul ricambio deduce le seguenti conclusioni:

Le iniezioni di siero fisiologico costituiscono un sussidio terapeutico di alto valore nel trattamento generale del psoriasi. Esse determinano qualche volta la risoluzione completa degli elementi eruttivi, quasi sempre una modificazione (caduta delle squame, diminuzione del colo-

rito e dell' infiltrato) la quale rende più facile l' azione ulteriore dei comuni risolventi cutanei.

In coincidenza colle modificazioni cliniche della malattia si osserva un' eccitazione del ricambio materiale la quale si manifesta con un aumento nella eliminazione dell' azoto totale, e in certi casi un aumento della proporzione fra azoto di urea ed azoto totale.

Riguardo all' acido fosforico e solforico, i valori delle singole determinazioni oscillano parallelamente ai valori dell' azoto totale. In alcuni casi si nota un aumento nell' eliminazione dell' acido urico.

Tali modificazioni del ricambio compaiono dopo le prime iniezioni e si mantengono più o meno accentuate per un dato periodo, passato il quale il ricambio torna a prendere il tipo normale e si arresta la risoluzione delle forme cliniche. Nei casi in cui manca la modificazione del ricambio non si ha neppure la modificazione delle forme cutanee anche se si praticano iniezioni di siero ad alte dosi. Questo fatto porta ad ammettere che le iniezioni non esercitano un' azione di lavaggio nell' organismo ma ne stimolano il ricambio in modo da renderlo più vivace e completo, e conferma l' idea che non si ha nel psoriasi un' alterazione del ricambio ben definita e costante tale da poter esser valutata con certezza dai nostri metodi di indagine. Le alterazioni speciali descritte da vari autori non possono avere un valore assoluto perchè desunte da un numero troppo scarso di osservazioni, e perchè quasi sempre fu trascurata la valutazione precisa del regime alimentare che tanta influenza esercita sul ricambio organico.

Radaeli dott. F. — *Modificazioni istologiche determinate dalle applicazioni Finsen nel sarcoma idiopatico cutaneo di Kaposi.* (Pubblicato per esteso nel fascicolo 3° dello *Sperimentale*).

Il Vice-Segretario degli Atti
L. Lenzi.

Adunanza pubblica del dì 7 Giugno 1906.

Presiede il Prof. MYA, *Presidente*.

Sono presenti i Soci: AZZURRINI, BADUEL, BANTI, BESSONE, BURCI, CAPEI G., CELONI, CHIARUGI, COCCHI, FIORAVANTI, FRANCHETTI, FRANCIONI, GIUNTOLI, LIVINI, LUSTIG, MENINI, MYA, ORLANDINI, PACCHIONI, PANICHI, PELLEGRINI, PICCHI, PIERACCINI, RADAELI, ROSSI, SALAGHI, STORI, TADDEI, TIBERTI.

Burci prof. E. — *Della cura chirurgica delle nefriti.*

Con quel poco ch' io vi dirò non intendo davvero di fare una relazione su questo argomento, che richiederebbe, oltre tutto, tempo non breve, rendendo impossibile il conversare su di esso ed il discuterne i punti più controversi, ciò che è lo scopo precipuo di queste nostre conversazioni mensili. Intendo quindi di esporvelo in modo sommario e di toccare di esso le questioni essenziali.

In questo ultimo trentennio la terapia chirurgica delle malattie del rene ha progredito mercè le indagini sperimentali, pei nuovi mezzi dei quali dispone la diagnostica e per i perfezionamenti della tecnica operatoria.

Calcolosi renale, idronefrosi, rene mobile, suppurazioni, tubercolosi, cisti idatiche, tumori di quest' organo trovano oramai un sussidio valido e pressochè sicuro nelle mani del chirurgo, se cercato in tempo e se l' opera terapeutica si compie nelle debite condizioni.

Da alcuni anni a questa parte la terapia chirurgica si è arricchita di nuovi processi, che mirano conservandolo, ad economizzare quanto più è possibile del parenchima renale. Si è cercato anche di allargare maggiormente la sfera di azione del chirurgo comprendendovi altre malattie renali considerate, per la terapia, di spettanza medica, e ciò coll' intendimento di rimediare a qualche grave e pericoloso episodio, o di influenzarne benignamente il decorso, inducendo utili cambiamenti in certi stati patologici che sono da considerarsi elementi patogenetici importanti nella produzione di gravi alterazioni del parenchima e di flogosi del connettivo interstiziale, oppure di remuovere una causa di aggravamento o cronicizzazione della malattia o di gravi successioni morbose.

Così è che tentativi operatori si sono fatti in nefriti acute infet-

tive (non suppurative) primarie e secondarie; in nefriti acute tossiche; in nefriti croniche parenchimali ed interstiziali; in ematurie ed in nefralgie, isolate od associate tra loro, che spesse volte sono di origine mal nota; nelle anurie, le quali non sono certamente una malattia, ma semplicemente un fenomeno morboso legato a condizioni diverse, ma che rispetto alla cura sono da considerarsi a sè, perchè possono reclamare un intervento chirurgico, indipendentemente dalla forma patologica dalla quale dipendono.

Potrebbe sembrare a tutta prima che in questa enumerazione avessi divagato da quello delle nefriti nel campo più vasto delle nefropatie mediche, ma l' anatomia patologica ci ha permesso di riconoscere che anche in quelle forme morbose, cui per esempio si è dato un' importanza ad un sintoma (ematurie, nevralgie) e si sono riconosciute come entità morbose a sè e denominate in base al sintoma od a codesti sintomi, la flogosi renale interviene in varie condizioni di tempo, con diversa intensità ed estensione, forse talora come causa, certo come concomitanza, o come complicanza, o come successione morbosa.

Come fu casualmente riconosciuta l' efficacia terapeutica della laparotomia nella peritonite tubercolare, così avvenne che operando per errore diagnostico dei casi di nefrite, ed avendo osservato dopo la nefrolisi o la nefropessia, o la nefrotomia un notevole miglioramento nei fenomeni morbosi, fu pensato che da un intervento chirurgico potessero trarre vantaggio i processi nefritici.

Nel 1891 il *Legueu* aveva attirato l' attenzione sui resultati favorevoli ottenuti colla sola nefrotomia in casi di supposta calcolosi renale, nei quali aveva trovato, invece dei calcoli, il rene con alterazioni nefritiche. L'*Harrison* pure credendo di intervenire per processi suppurativi e per litiasi renale si trovò di fronte a nefriti poco avanzate.

Risultato della incisione renale fu la scomparsa di sintomi morbosi consistenti nella albuminuria, nella ematuria, nella nefralgia, ora isolati ora associati fra loro. Egli interpetrò il fatto come conseguente alla diminuzione della tensione renale per la incisione della cassula e trovò analogie fra questo stato morboso ed il glaucoma e per la relativa azione fra la nefrotomia e la iridectomia. Altri fecero successivamente constatazioni analoghe a quelle di *Harrison* finchè nel 1899 l'*Edebols* immaginò il decassulamento come mezzo più adatto della nefrotomia, dando egli maggiore importanza alle alterazioni vasali per la patogenesi, e per il resultato della cura più che alla decompressione allo stabilirsi di nuovi

rapporti vascolari fra il rene decassulato ed i tessuti ad esso circostanti coi quali, dopo la decassulazione, veniva ad aderire. *Gelschke*, *Bakes*, *Parlavecchio* con questo scopo hanno utilizzato sperimentalmente l'omento (omentizzazione, telangiostomosi nefro-epiploica) per ottenere una più larga comunicazione vascolare perirenale. In conclusione le operazioni eseguite per processi nefritici e perinefritici sarebbero:

la nefropessia nel caso speciale di lesioni nefritiche secondarie a nefroptosi;

la nefrolisi nel caso di successioni adesive perinefritiche;

la nefrotomia, lo scassulamento o nefrocapsectomia;

la omentizzazione o telangiostomosi nefro-epiploica.

Associando le due teorie di *Harrison* e di *Edebols*, gli effetti che si otterrebbero, sarebbero una diminuzione della tensione renale ed un notevole miglioramento nelle condizioni circolatorie.

Due questioni si presentano ora alla soluzione:

1° Sono condizioni sufficienti quelle create dagli atti operativi testè ricordati (ammesso che realmente le provochino) per indurre uno stabile miglioramento nello stato patologico che costituisce e che mantiene il processo nefritico?

2° Queste condizioni, sufficienti o no, si raggiungono effettivamente colle operazioni proposte?

È veramente importante la soluzione di tali quesiti, purchè di fronte alla incertezza della efficacia del compenso, il chirurgo ha la certezza che di non poca importanza sono sullo stato generale del malato e per lo stato del rene in particolare il trauma operatorio e l'azione tossica degli antisettici e degli anestetici. Questa certezza mentre ci farebbe e ci farà in ogni modo respingere *a priori* in certi casi molto gravi qualunque intervento, deve consigliare prudenza sempre, ed innanzi tutto fa sentire il bisogno di accertarsi bene dei vantaggi da realizzarsi mediante la operazione, per avere la convinzione che dalla terapia chirurgica il malato debba ottenere più vantaggio che scapito.

A questo punto dichiaro subito che io non so spiegarmi come, mediante i mezzi proposti, possa arrivarsi a guarire una classica nefrite *brightica* od anche a migliorarla notevolmente e non transitoriamente. Perchè un rimedio guarisca un male bisogna che ne sopprima la causa e certamente colle operazioni ricordate non si sopprimono le cause di una nefrite; quindi non può pensarsi alla possibilità di guarigione per mezzo di esse, di una classica nefrite. Non può egualmente negarsi per la molteplicità delle osservazioni e per l'affidamento che

danno le persone cui queste appartengono, che qualche caso di nefrite non si sia realmente avvantaggiato assai colla cura chirurgica.

La discordanza apparente sparisce se si considera che rispetto alla diversità delle cause ed allo stato anatomo-patologico esiste una differenza grande fra le diverse forme di nefrite. Ed innanzi tutto, non fosse altro per la eseguibilità di una operazione chirurgica ha nel caso nostro una indubbia importanza che possano aversi nefriti unilaterali. *Israel* insiste su ciò e dichiara decaduto il dogma della bilateralità della nefrite medica e come si possa avere una lesione nefritica non soltanto unilaterale ma anche parziale nella sua unilateralità. Io ne ho avuto da poco una prova indiscutibile in un caso guarito dopo la nefrectomia, caso nel quale la nefrectomia venne consigliata dalla gravezza delle lesioni, dal dubbio (dimostrato poi infondato) che si trattasse di una affezione tubercolare, e dalla certezza della sufficiente buona funzionalità dell' altro rene. Non insisto su questo caso che sarà oggetto di studio e di pubblicazione per parte di uno dei miei assistenti.

Siano forme secondarie, siano forme primitive lievi che interessano una parte del territorio renale meno resistente per una qualsiasi ragione, queste nefriti unilaterali che non hanno a che fare dal punto di vista clinico per la genesi e per l' insieme anatomo-patologico col classico morbo di *Bright*, possono trarre benefizio da sussidi terapeutici che migliorino le condizioni di tensione del rene, diminuiscano fatti di ritenzione urinosa e di congestione, migliorino, col migliorato circolo, lo stato della nutrizione degli elementi renali. È vero che con ciò si modificano in meglio o si neutralizzano certi fatti morbosi che non sono la causa vera della nefrite, ma questo miglioramento nel caso di una lesione parziale può servire ad arrestare il processo morboso e dare agio anche alla riparazione dei fatti patologici compiuti. In qualche caso però la cura chirurgica è veramente causale; così per esempio quando si abbiano lesioni nefritiche da nefroptosi intervenendo colla nefropessia, o da pericassulite eseguendo la nefrolisi, ed anche da pachicassulite intervenendo colla nefrotomia o collo scassulamento. Ma se le modificazioni d' indole nefritica che si hanno nel rene mobile sono dipendenti dai cambiamenti che la mobilità renale induce nella eliminazione della orina e nel circolo sanguigno del rene, perchè non devesi ammettere che in altri casi nei quali si verifichino tali disturbi funzionali non si debbano produrre analoghe conseguenze morbose? Se così è non può escludersi anche in qualche altro caso che la terapia chirurgica possa avere valore di cura causale.

Tutto questo però rimane subordinato a che resulti dimostrato come le operazioni consigliate servono allo scopo che il chirurgo con esse si prefigge. Non essendo possibile la soluzione di questo problema colla pratica chirurgica, nel 1902 *Claude* e *Balthazard* iniziavano la serie delle ricerche sperimentali rivolte a studiare specialmente (come poi hanno fatto la massima parte degli sperimentatori successivi) gli effetti dello scassulamento.

Numerosi furono i ricercatori e noi possiamo dividerli in due gruppi; l' uno di coloro che si dichiarano favorevoli alla nefrocapsectomia, l' altro degli scettici o dei poco favorevoli.

Al 1° gruppo appartengono: *Claude* e *Balthazard*, *Basson* e *Gayet*, *Asakura*, *Stursberg*, *Rovighi*, *Cordero*, *Fiori*, *Parlavecchio*, *Martini* e *Zironi*.

Al 2° gruppo appartengono: *Albarran* e *Bernard*, *Ferrarini*, *Anzilotti*, *Fabris*, *Bonoz*, *Osmolowsky*, *Gifford*, *Thelemann*, *Ehrardt*, *Emerson*, *Cotts*, *Herscheimier* e *Holl*, *Stern*.

I primi concludono che si ha la neoformazione di una cassula non eccessivamente resistente e che si produce una attiva circolazione periferica e che provocando ad arte nefrite, si ha vantaggio dallo scassulamento.

Dalle osservazioni dei secondi risulta invece che la cassula neoformata dopo un certo tempo diviene spessa, dura, inelastica per cui la tensione può nuovamente aumentare – che scarsa è la circolazione anastomotica che si produce e che questa va progressivamente riducendosi — che in conseguenza del trauma operatorio si ha alterazione per un certo tratto della sostanza corticale — che le nefriti sperimentali non risentono vantaggio dalla capsectomia ed il rene è egualmente suscettibile ai veleni che vi arrivano.

In tale stato di contradizione sono utili nuove ricerche, e siccome evidentemente la bilancia pende dal lato dei poco favorevoli è mia opinione che fino a prova in contrario non si debba ricorrere nella pratica chirurgica allo scassulamento renale e tanto meno nel caso di nefriti brightiche.

Nella mia clinica sono in corso, in questo momento esperimenti sulla omentizzazione del rene; a suo tempo daremo conto dei resultati.

Allo stato attuale, a proposito dei nuovi compensi proposti per la cura chirurgica delle nefriti mediche, a me sembra di dover venire alle seguenti conclusioni:

il classico morbo di *Bright*, tanto più nella sua forma acuta, non può essere avvantaggiato dai compensi di cura chirurgica recen-

temente suggeriti e messi in pratica, che anzi possono in questo caso considerarsi come dannosi, quindi doppiamente sconsigliabili;

in certe forme atipiche o fruste di nefrite, a sede unilaterale, può essere utile una nefrotomia, specie se non essendo gravi le alterazioni nefritiche, può bastare un temporaneo miglioramento delle condizioni di tensione e di stasi;

lo scassulamento può attualmente essere consigliato soltanto in casi di pachicassulite, come si pratica la nefrolisi in casi di pericassulite nefralgica;

utile compenso nelle alterazioni nefritiche consecutive a rene mobile è la nefropessia;

nella anuria insistente come conseguenza di nefrite può essere consigliabile la nefrotomia e nefrostomia come provvedimento di urgenza senza grandi speranze di benefizio pel decorso ulteriore della nefrite. In questo caso la cura è sintomatica e può giovare *pro tempore* alla stessa guisa che l'ano praeternaturale salva momentaneamente la vita ad un malato con occlusione intestinale.

Lustig prega il Presidente di dar la parola al laureando signor Rondoni che nel suo laboratorio ha eseguite ricerche sull'argomento oggi posto in discussione.

Rondoni Pietro. — *Lo scapsulamento del rene.*

L'A. ha eseguito tre serie di esperienze intorno allo speciale argomento.

In una prima serie di esperienze si è proposto di studiare se e come una capsula si rigeneri attorno al rene dopo l'ablazione dell'antica: ha quindi operato unilateralmente di scapsulamento (per via lombare) num. 16 conigli, che ha ucciso poi ad epoche varianti fra i 2 ed i 60 giorni dopo l'operazione.

Ha veduto che due possono essere le possibilità all'atto dello svolgimento della capsula fibrosa: o questa viene *in toto* asportata ed in ciò fare si determinano discontinuazioni, piccole lacerazioni alla superficie dell'organo, e avviene un versamento sanguigno che conduce ad un deposito fibrino-emorragico perirenale; oppure restano in posto dei residui della vecchia tunica fibrosa, sottili più o meno ed allora non si hanno lesioni nella *cortex-corticis*, scarse sono le emorragie ed i depositi fibrinosi.

Nei due casi dai tessuti perirenali (omento, masse muscolari addomino-lombari, ecc.) ha origine una proliferazione di connettivo, un vero tessuto di granulazione destinato a riparare la perdita di sostanza

da noi prodotta e nel caso primo ad organizzare altresì i depositi fibrinosi e le propaggini che tali depositi inviano entro il parenchima nei punti ove questo fu discontinuato. Gli effetti finali sono nel caso della totale ablazione una invasione da parte della proliferazione di origine perirenale delle parti periferiche del parenchima, un vero principio di sclerosi di origine neocapsulare, con danneggiamento dei contigui elementi renali; nel caso della permanenza di residui fibrosi una limitazione netta della proliferazione a cui quei residui oppongono una sottile ma valida barriera e quindi nessuna penetrazione del tessuto di granulazione coi suoi vasi entro il rene.

In una seconda serie di esperienze l'A. ha voluto studiare se il rene scapsulato, posto quindi in condizioni che se fosse vera la teoria di *Edebohls*, dovrebbero migliorarne il trofismo, è in grado di meglio resistere che non il rene colla sua capsula normale all'azione di veleni, sia di veleni agenti acutamente e quasi specificamente sul rene (tossina difterica), sia di veleni ad azione lenta e punto elettivamente renale (filtrati di cultura in brodo di stafilococco aureo, nucleoproteide di peste bubbonica): ha quindi scapsulato unilateralmente dei conigli e dopo 15-60 giorni li ha sottoposti alle varie forme di intossicazione. Le lesioni furono sempre bilateralmente eguali quantitativamente e qualitativamente.

In una terza serie di esperienze ha cercato di riconoscere gli effetti funzionali dello scapsulamento, studiando accuratamente (nei cani) la funzione urinaria avanti e dopo l'operazione; e ciò ha fatto sia in due cani normali, sia in due cani cui aveva cercato di produrre mediante cantaridina una nefrite cronica a tipo interstiziale. Dei due cani trattati con cantaridina uno presentava veramente al momento della operazione (dopo quattro mesi e mezzo di trattamento) una tipica ed estesa forma di nefrite interstiziale, un vero rene raggrinzato; e l'A. crede che, se anche non tutte le lesioni riscontrate nel cane in parola sono da attribuirsi alla cantaridina (potendo anche aversi nei cani forme spontanee arteriosclerotiche) pure la cantaridina debba avere avuto una parte del loro determinismo, come dimostra sopratutto il fatto che nell'altro cane, che fu sottoposto ad un trattamento più blando e per minor tempo, le lesioni erano come un primo stadio di quelle del primo. Nei cani tutti, normali e nefritici, gli effetti immediati dell'operazione furono: oliguria notevole, aumento del peso specifico, ma (a causa dell'oliguria) con diminuzione dell'azoto totale urinario e dell'urea emessa nelle 24 ore; ematuria, sopratutto emoglobinuria; reazione alcalina delle urine; lieve albuminuria. Dopo

3-4 giorni la funzione urinaria tornava normale o come avanti dell' operazione; il cane con grave nefrite interstiziale si mantenne lievemente albuminurico come lo era fino dall' inizio del trattamento colla cantaridina.

L' urea e l' azoto totale furono eliminati, a distanze fino di quattro mesi dell' operazione, come avanti. Furono fatte anche le prove del bleu di metilene e della glicosuria florizinica, avanti e dopo l' operazione, senza risultati apprezzabili. Il reperto istologico in questi cani confermò presso a poco quello che era stato veduto nei conigli: possibile permanenza di residui capsulari che impediscono ogni nuova connessione fra tessuti surrenali e rene; possibile cruentazione del parenchima e sue lesioni, con invasione in esso del tessuto di granulazione perirenale e sclerosi notevole (più che nei conigli), che aggrava assai la già esistente nel caso di nefriti interstiziali. L' A. conclude che dopo lo scapsulamento, se penetrazione di nuovi vasi nel rene si ha, ciò è sempre a spese di una sclerosi: ed è naturale che sia così, sapendosi che nel tessuto di granulazione, che è l' apportatore dei nuovi vasi, oltre ai vasi vi sono gli elementi cellulari del connettivo, che fabbricano la sostanza fibrosa e provocano la sclerosi attorno agli elementi funzionanti, tuboli e glomeruli.

Mya. Accennando alla frequenza relativa con la quale è possibile avere nei bambini forme di nefrite ematogena ad andamento cronico che dopo un tempo assai lungo eccedente anche l' ordinario periodo della guarigione decorrono verso un esito favorevole, si è sempre domandato se convenisse o no consigliare l' operazione e non ha mai chiesto l' intervento del chirurgo considerandolo un rischio inutile.

È lieto delle conclusioni del relatore.

Si domanda ora quale è la linea di condotta da tenersi nelle forme ascendenti che talvolta si hanno nei bambini.

Resinelli. Vari autori proposero e appoggiarono l' intervento nelle nefriti gravidiche: premesso che nessuno pensa all' intervento nelle forme semplici di albuminuria è rimasto in discussione se convenga o no intervenire nelle forme eclampsiche, nelle quali veramente furono citati casi con esito in guarigione dopo uno scapsulamento. Fu però l' operazione od il parto la causa della guarigione?

Considerando che l' albuminuria è una delle manifestazioni meno gravi della intossicazione gravidica mentre la forma convulsiva ne è una delle più serie, è consigliabile magari il taglio cesareo piuttosto che una operazione (scapsulamento) che può avere talvolta come conseguenza immediata anche una anuria di qualche ora.

Soltanto quando dopo il parto esista un' anuria ribelle e permanga lo stato convulsivo allora forse un' operazione sul rene, la *nefrotomia* può esser tentata con speranza di buon risultato per la sua azione decongestionante.

Paochioni. Domanda come si interpetra il meccanismo della guarigione; se come avviene nelle pleuriti e nelle polmoniti, l' azione meccanica dello stimolo diretto possa agire sul rene eccitandolo a funzionare.

Banti. Dallo studio della letteratura sull'argomento l'O. si è fatta la convinzione che l'operazione è utile nelle forme unilaterali: ma siccome nelle vere nefriti o tossiche o tossiniche o arterio-sclerotiche si hanno *sempre* lesioni bilaterali, si domanda in queste forme fino a che punto può esser giustificato l' intervento chirurgico? Nelle nefriti ematogene la base del processo è degenerativa, si hanno forme necrotiche mai essudative e perciò non sa capire come possa giovare l'operazione quando si tratta di combattere non una causa morbosa locale ma una circolante nel sangue. Nelle nefriti sperimentali è dimostrato che lo scapsulamento è certo inutile: perciò non è affatto propenso all' operazione.

Relativamente alle anurie complete da nefrite acuta non sa capire come lo scapsulamento possa giovare: e nemmeno crede che abbia l' invocata azione decongestionante. Solo nella stasi passiva grave è possibile una compressione esercitata sui canalicoli dai vasi distesi, ma nelle forme di uremia non è ammissibile ciò e i reni non gli sono mai risultati al tavolo anatomico congesti, bensì sempre tendenti all'anemia. Del resto anche in base a ricerche anatomiche proprie con iniezioni vasali nei reni non può ammettere che la capsula opponga alla distensione la resistenza che da taluno è invocata.

Chiarugi. Crede sia ormai chiaro il resultato della discussione contrario allo scapsulamento: contro il quale sta anche la notizia anatomica della rete venosa perirenale di deflusso che dalla lacerazione della capsula viene distrutta.

Rondoni. Domanda se l'argomento portato in favore dell'operazione da *Claude* e *Balthazard* e cioè l'ottenuta ipotensione sanguigna con rallentamento del circolo non sia invece un valido argomento contrario. Non è forse normale come compenso nelle nefriti croniche l'ipertensione arteriosa che giunge fino all' ipertrofia del cuore?

Storl. Rammentando che circa nel 70 % degli operati con cloroformio si ha una lieve albuminuria cloroformica si domanda se questo stimolo nocivo, sia pur lieve, non possa avere azione certo sfavorevole sull'esito delle operazioni da eseguire sui reni.

Buroi. Si congratula col Rondoni per le sue ricerche sperimentali ben condotte e veramente interessanti, ed è contento che appoggino le sue conclusioni. Rispondendo al *Mya* dice che le difficoltà diagnostiche per riconoscere la unilateralità della lesione sono oggi quasi sicuramente superate dai moderni metodi di indagine, divisione intravescicale delle orine e cateterismo ureterico. In certe forme ascendenti potrebbe essere utile praticare la nefrotomia. Si ripete non favorevole allo scapsulamento mentre in certi casi lo è per la nefrotomia, perchè non crede trascurabile nell'andamento di certe forme nefritiche un benefizio anche transitorio nelle condizioni della tensione e del circolo sanguigno. Ritiene col *Banti* che nelle nefriti croniche comuni la cura chirurgica non giovi ed a tale proposito fa noto come il *Gatti*, che riferì un notevole miglioramento in un caso di nefrite cronica da lui operato di doppia capsectomia, oggi onestamente faccia sapere che il miglioramento sia stato di breve durata ed il malato sia morto in conseguenza della sua nefrite. È perfettamente d'accordo col *Resinelli*. Non crede con *Pacchioni* che l'effetto dipenda dal vantaggio che può avere la stimolazione riflessa dell'altro rene; giacchè l'esperienza dimostrerebbe che nelle operazioni sopra un rene possa più facilmente aversi come fatto riflesso l'anuria. Osserva allo *Stori* che è cosa troppo nota l' influenza che può avere l'azione traumatica e l'azione tossica del cloroformio e dagli antisettici: è un pericolo che sovrasta a questi malati come ad altri con forme renali diverse o con malattie di altri organi. Non si possono stabilire dei criteri fissi; sta nel buon senso e nell' intelligente raziocinio del chirurgo di non dare un colpo di grazia ad un moribondo e, d'altra parte, di non abbandonare alla morte per inconsulte paure un individuo, che potrebbe essere salvato mediante una operazione. Del resto una nefrotomia può farsi abbastanza bene senza cloroformio.

Il Segretario degli Atti
L. Picchi.

Adunanza pubblica del dì 21 Giugno 1906.

Presiede il Prof. MERCANTI, *Consigliere*.

Sono presenti i Soci: AZZURRINI, BADUEL, BANTI, BURCI, CAPEI G., CELONI, FRANCHETTI, FRANCIONI, GIUNTOLI, LUISADA, MARCHETTI O., MENINI, MERCANTI, ORLANDINI, PACCHIONI, PICCHI, PIERACCINI, PELLEGRINI, STORI, TADDEI, TIBERTI.

Crescenzi dott. G. e **Menini dott. G.** — — *Ricerche sopra tre casi di meningite cerebro-spinale epidemica da meningococco del Weichselbaum.*

Avendo avuto l'occasione di fare delle ricerche sopra tre ammalati di meningite cerebro-spinale da meningococco, crediamo opportuno riferirne i punti principali all'Accademia medico-fisica, per quanto in un'adunanza di poco precedente l'argomento sia stato ampiamente discusso. Nel periodo dall'11 marzo a tutt'oggi furono ricoverati nell'ospedale di S. Maria Nuova vari casi di meningite cerebro-spinale epidemica; di questi una ragazza fu ricoverata nel servizio diretto dal prof. *Pieraccini*, e da lui gentilmente posta a disposizione nostra per lo studio, due furono ammessi nel servizio del prof. *Banti* e sotto la di lui guida e direzione si sono intraprese le ricerche in parola. Dal lato clinico l'importanza dei casi era che due dei tre ammalati appartenevano alla stessa famiglia essendo rispettivamente padre e figlio; per la sintomatologia differivano in genere dalla classica descritta, per le lievi alterazioni della psiche ed in genere per la mancanza dei sintomi a carico dei nervi cranici. In un solo caso, nella donna, vi fu *herpes labialis* ed *auricolaris*. Durante la vita degli ammalati furono fatte varie ricerche: la prova del *Widal* che fu negativa, come fu pure negativo l'esame bacteriologico del sangue, il cui esame citologico dimostrò una rilevante polinucleosi neutrofila. Furono eseguite negli ammalati varie punture lombari, e tutte dettero esito a liquido nettamente purulento, specialmente nei primi periodi della malattia, con aumento rilevante di pressione: l'esame microscopico rivelò la presenza di numerosi elementi polinucleati, di scarsi linfociti, di qualche cellula endoteliale.

Con le comuni colorazioni bacteriche, si trovarono numerose forme

di cocchi intracellulari non resistenti al *Gram* e i caratteri morfologici e biologici di cui più sotto parleremo, dimostrarono trattarsi del meningococco di *Weichselbaum*. Col siero di sangue dei tre ammalati furono eseguite prove di agglutinamento a varie diluizioni, ma per vero non potremmo dire di avere ottenuto resultati pratici positivi. Col liquido cefalo-rachidieno iniettammo degli animali (topi e cavie), ma l' iniezione, per quanto in dose rilevante, rimase sempre infruttuosa.

Dei tre ammalati due vennero a morte, uno guarì completamente: morirono il padre dopo pochi giorni di malattia, con sintomi bulbari, e la ragazza: questa nella quale si erano formate delle vastissime e profonde piaghe da decubito ed era sopravvenuta una cistite purulenta gravissima, morì dopo molti giorni di malattia, quando della sintomatologia meningea poteva dirsi completamente guarita. Nell'uomo alla necroscopia ci colpì il fatto della scarsezza delle lesioni purulente in corrispondenza del cervello, alla base ed alla volta, poichè solo in corrispondenza del *verme cerebellare* fu riscontrata una sacca purulenta della grossezza di una nocciuola. Nel midollo spinale invece le lesioni erano molto estese, perchè a partire dalla porzione dorsale fino alla coda equina, esso era racchiuso come in un astuccio purulento il cui massimo spessore era nella faccia posteriore: liquido cefalo-rachidiano purulento ed abbondante. Nella ragazza non vi erano più fenomeni attivi di flogosi meningea, solo in corrispondenza del ponte la pia meninge presentava alcune sottili placche di colorito madreperlaceo; niente alle meningi spinali: segni di gravissima cistite purulenta, vastissime piaghe da decubito.

L'esame microscopico e batteriologico del liquido cefalo-rachidiano fu completamente negativo e così l'esame batteriologico del sangue.

Dall' altro caso invece, dal pus del cervello, del midollo e dal liquido cefalo-rachidiano si potè coltivare il meningococco il quale si mise pure in evidenza coll' esame microscopico diretto. Nel polmone destro vi era polmonite e dal sangue del cuore e dalla milza fu coltivato il diplococco.

Sia durante la vita, che al tavolo anatomico, fu portata l' attenzione sullo stato della mucosa naso-faringea, e nei cadaveri furono attentamente esaminati i seni frontali, etmoidali, sfenoidali, l' orecchio medio ed interno, ma le osservazioni diedero sempre risultati negativi.

Dal lato istologico trovammo: tanto nel cervello che nel midollo spinale una notevole infiltrazione purulenta delle meningi, sopratutto nelle parti posteriori e più basse del midollo: nell' essudato fu possibile dimostrare la presenza del meningococco intra ed extra-cellulare.

L' infiltrazione non si diffondeva nè lungo i setti, nè lungo i vasi che dalla meninge si portano nella sostanza nervosa e in questa intensa e diffusa iperemia con qualche emorragia. Le guaine midollari erano come rigonfie con dissociamento delle fibre della glia e spostamento delle fibre nervose.

Col metodo di *Marchi* e di *Weigert*, come del resto era d'aspettarsi, non si misero in evidenza fatti degenerativi degni di nota.

Senza voler qui entrar di nuovo nella lunga e non ancora risoluta questione accesasi fra varî AA. tedeschi (*Weichselbaum, Jaeger*, ecc.) sui caratteri morfologici e biologici del meningococco, noi diremo che esso, ne ha alcuni costanti e sicuri tali da poterlo identificare.

Certo non è sempre facile, sopratutto dal cadavere ottenerlo ed isolarlo, sia perchè facilmente associato ad altri cocchi, sia per doversi coltivare sopra terreni speciali, sia infine perchè, e ciò è successo anche a noi, pure essendovi il meningococco nell'essudato meningeo, può esser negativo il reperto culturale. Ottenuto in cultura pura si presenta nei preparati microscopici a cocchi disposti a diplococco ma con maggior frequenza a tetrado, piccoli, non perfettamente rotondi, che si guardano per la faccia appianata. Variabilissimi per grandezza, in un campo di microscopio risalta subito all'occhio la diversa disposizione, la diversa loro grandezza ed intensità di colorazione (questo sopratutto nelle culture di data non recente).

Un cocco si riproduce dividendosi prima in due, secondo una linea orizzontale, poi in quattro secondo un'altra verticale, venendo così a formare il tetrado. Non resiste mai al *Gram*. Cresce alla temperatura della stufa ed il terreno favorito è l'agar siero ascitico.

Anche la vitalità nelle culture è scarsa, specialmente nei primi trapianti, nei successivi appare maggiore; conservando le culture al fresco ed al buio dopo *dieci* giorni si è potuto ancora ottenere rigoglioso sviluppo, tenendo le culture in stufa, solo dopo *sei* giorni al massimo. I trapianti e tutte le altre prove furono sempre eseguite in agar siero ascitico. Furono iniettati con le culture ottenute vari animali, fra questi il topo bianco e la cavia sono stati preferiti, la via d'iniezione è stata in genere la peritoneale con quantità piuttosto forti di cultura: i topi morirono nello spazio di 12 a 24 h. Dal sangue del cuore, dalla milza ecc. si sono sempre ottenute culture di meningococco che diveniva certamente più virulento ad ogni passaggio attraverso un animale. Nelle cavie l'iniezione anche di forti quantità rimase quasi sempre infruttuosa. Si volle anche provare la resistenza del microrganismo in parola all'essiccamento ed abbiamo ottenuto un *maximum* di

resistenza tenendo dei pezzetti di carta da filtro imbevuti di cultura alla temperatura della stanza con poca luce. In fatti dopo quattr' ore la carta tenuta in termostato od esposta direttamente ai raggi solari non permise più lo sviluppo del microrganismo, mentre quella tenuta alla temperatura dell'ambiente con poca luce anche dopo parecchie ore, da otto a dieci, a seconda del grado di umidità dell' ambiente, dette ancora sviluppo di colonie. La resistenza all' essiccamento sembra possa affermarsi proporzionale al grado di umidità dell'ambiente. Per gli antisettici abbiamo osservato che il meningococco esposto direttamente ai vapori di formolo, muore dopo circa due ore, poichè, pur essendo il pezzetto di carta ancor sempre imbevuto della brodo-cultura, i trapianti rimasero sterili. Furono esperimentati anche altri antisettici. Così furono poste a contatto (con varie modalità per evitare il più possibile le facili cause di errore) con culture pure ed attive di meningococco quantità varie di soluzioni idroalcooliche all' 1 ed al $^1/_2$ $^0/_0$ di timolo mentolo ed acido salicilico e di una soluzione acquosa satura di timolo: dalle varie prove resultò chiaramente che il meningococco è minimamente resistente, ciò che ha la sua importanza per la spiegazione dello svolgersi dell'epidemie meningococciche. Sono questi i primi casi in cui negli adulti fu in Firenze possibile stabilire con sicurezza la diagnosi di meningite cerebro-spinale epidemica da meningococco del *Weichselbaum:* non che qui come altrove fossero mancate piccole epidemie di meningite, ma in alcuni casi studiati dal dott. *F. Malenchini* erano state messe in evidenza altre varietà di cocchi, e ciò era occorso frequentemente anche ad altri (*Bozzolo*, *Bonome*, *Schottmüller*). È certo quindi che esistono lievi epidemie di meningite non dovute al meningocco, ma dalla letteratura sull' argomento è facile rilevare che le più importanti sono dovute al sopradetto microrganismo.

Volendo ora fare alcune considerazioni sullo svolgersi della malattia in questione, sorge naturale di domandarsi se il meningococco si trovi nel nostro organismo normale o nel mondo esterno; invero visti i caratteri biologici del microrganismo (scarsa vitalità, poca resistenza allo essicamento e agli antisettici) è più accettabile l' ipotesi che la vita del meningococco sia legata all' organismo umano, forse vivendo alla superficie del corpo, ma con più probabilità sulle muccose (naso, faringe, bocca, tonsille ecc.). Ciò è confermato dalle ricerche che in proposito hanno eseguito su larga scala gli AA. tedeschi (*Lingelsheim*, *Albrecht* e *Ghon*, *Wassermann*, *Ostermann* ed altri) i quali poterono con sicurezza stabilire che il meningococco si può trovare nella muccosa naso-faringea d' individui o affetti da meningite, o che con me-

ningitici avevano rapporti diretti od indiretti e che erano, al momento della ricerca, in buono stato di salute.

Con tuttociò, sul come si trasmetta la malattia non possiamo che fare delle ipotesi: a noi appare dall' insieme dei fatti che il contagio debba avvenire per il secreto nasale non essiccato del malato o d'altre persone che alberghino il meningococco, o per mezzo di oggetti, o più direttamente per mezzo della goccia proiettata. Come dalla mucosa naso-faringea s' infettino le meningi non è facile a stabilire: per via ematogena o linfogena? Per quello che a noi è stato possibile osservare propenderemmo volentieri per la prima, giacchè il non aver trovato il meningococco nel sangue non infirmerebbe affatto questa ipotesi.

Più difficile spiegazione trovano i casi sporadici e l' inizio delle epidemie: però tenendo conto dei caratteri biologici del meningococco, in via di probabilità si può supporre che egli sia, come il diplococco, ospite abituale del nostro organismo e divenga poi patogeno per cause che ancora ci sfuggono.

G. Pieraccini e **C. Ceni** — *Il tetano faradico e la reazione galvano-muscolare, studiate nei rapporti col lavoro muscolare svolgentesi liberamente nel campo del lavoro quotidiano.*

Per quanto sia noto che la fatica e la stanchezza muscolare prodotte dallo stimolo volitivo e dallo stimolo elettrico non sono equivalenti in senso assoluto, ma sono relative allo stimolo che le provocò, ciononostante vollero gli OO. cimentare l'applicazione dello stimolo elettrico direttamente sul muscolo, per rintracciare eventuali rapporti fra il tetano faradico, la reazione galvanica e lo stato di fatica muscolare prodottosi in operai sani pel lavoro normale quotidiano. All' oggetto sono stati scelti quattro robusti scalpellini.

Per il tetano faradico si è praticata la tecnica ormai nota del professor *Flora*, stimolando il flessore superficiale del dito medio, caricato peraltro di un peso di grammi 500. Per ogni operaio si sono raccolte 4 grafiche, ciascuna in giorni differenti ed in modo che la prima grafica fosse tracciata avanti l' inizio del lavoro mattutino, l' ultima alla sera, al momento di sospendere il lavoro; le altre due durante lo svolgersi dell' orario lavorativo. Questo orario andava dalle 6,30 alle 18 con un riposo dalle 12 alle 13 e mezzo e le grafiche rispondevano alle ore 6,30-7,30-9-18.

Ciascuno dei 16 tracciati si è presentato normale per durata, ma le 4 curve miografiche raccolte sopra ogni individuo confrontate fra loro offrono (con una sola eccezione) in tutti e 4 gli operai un pro-

gressivo scorciamento nella durata del miogramma, mano a mano che il muscolo esaminato ha proceduto nel lavoro della giornata.

Mai fu notata tendenza alla reazione miastenica, neppure nei tracciati raccolti nell' ultimo periodo del lavoro di scalpellatura e neppure apprezzabili modificazioni della sensibilità subiettiva della cute e del muscolo tetanizzato.

Sui muscoli dell' arto superiore impegnato nell' uso della martellina, si è ricercato se si fossero prodotte modificazioni qualitative o quantitative alla stimolazione galvanica. Esaminando il bicipite brachiale in periodi diversi della giornata lavorativa, si è notato che la differenza fra la intensità della corrente minimale necessaria a produrre la C. C. C. e la C. C. A. tende a diminuire progressivamente coll'avanzarsi della giornata di lavoro. E confrontando poi le cifre rispondenti alle M. A. necessarie a produrre la C. C. C. nei quattro successivi periodi d' esperimento (ore 6,30-7,30-9-18, l' orario di lavoro essendo quello sopra riferito), si è trovato che, mentre nelle ultime ore di lavoro — cioè a muscolo più affaticato e rispondente con tetano faradico abbreviato — la contrazione muscolare si ottiene con cifre sempre minori, invece dopo le prime ore del lavoro la contrazione si ottiene solo con una corrente galvanica più forte di quella impegnata prima dell' inizio del lavoro di scalpellatura.

Confrontando questi ultimi resultati e quelli ottenuti colla corrente faradica con ciò che sappiamo intorno alla reazione muscolare degenerativa, si ha l' impressione che il muscolo, il quale lavorando si avvia alla fatica, si comporti come il muscolo che si avvia alla degenerazione. Con ciò non si vuol dire che muscolo affaticato e magari stancato possa equivalere al muscolo degenerante o degenerato, ma sta il fatto che la malattia ed il lavoro sembra imprimano tali modificazioni alla fibra muscolare, capaci di comportarsi ugualmente di fronte allo stimolo elettrico.

Il problema merita di essere studiato più a fondo e gli OO. si propongono di farlo non appena si presenti loro l' occasione di avere fra mano qualche soggetto estremamente affaticato e stanco.

Salmon A. Io non escludo che alcuni fatti osservati dai Relatori possano spiegarsi colle modificate condizioni nutritizie del muscolo, però io mi domando: la perdita della contrazione al tetano faradico deve riferirsi alla stanchezza dell' apparato neuro-motore? L' esperienze *Pieraccini-Ceni*, secondo il mio convincimento non possono separarsi dalla reazione miastenica la quale solo si distingue per la maggiore rapidità con cui i muscoli perdono la loro contrattilità al tetano fa-

radico. Ora ammettendo che la reazione di *Jolly* sia dovuta all' esaurimento del muscolo, noi non potremmo comprendere perchè i punti ineccitabili reagiscano perfettamente alla corrente galvanica la quale ha appunto un' azione elettiva sul sarcoplasma (*Joteyko*). Noi non possiamo neppure supporre nella reazione miastenica stanche le placche motrici, se la loro eccitabilità dal nervo permane efficacissima. Tutte le particolarità invece del fenomeno elettrico chiaramente si spiegherebbero, ammettendo che la perdita della contrazione sia dovuta non al grado di stanchezza delle placche motrici o dei muscoli, ma perchè questi non ricevino più la corrente dalla cute, causa la rapida esauribilità dei nervi cutananei di fronte al continuo stimolo faradico. Ne abbiamo quasi la riprova quando si pensi che la reazione del *Jolly* può ottenersi anche colla tetanizzazione dei nervi periferici. Ora anche accettando, fatto nuovissimo in fisiologia, che i nervi possano esaurirsi allo stimolo elettrico, noi non potremmo mai spiegarci perchè la loro ineccitabilità sia strettamente limitata ai punti stimolati, e non si esauriscano prima le placche motrici. *Frederick* dopo la tetanizzazione diretta dei nervi, prolungata per 3[4 d' ora e preceduta dall' allacciatura dell' aorta, otteneva la paralisi del muscolo solo per l' esaurimento delle placche motrici, mentre i nervi dimostravano colla variazione elettrica negativa, normale la loro eccitabilità. Se i nervi fossero realmente esauriti nella reazione miastenica, perchè i suoi punti ineccitabili al faradismo, reagirebbero prontamente agli stimoli galvanici?

Non starò qui a ripetere gli argomenti addotti in appoggio alla mia tesi, sui quali riferii in quest' Accademia nella seduta del 3 maggio. Solo mi limiterò a dire che l' ipotesi da me avanzata sul meccanismo della reazione miastenica si concilierebbe pure con l' interessanti esperienze *Pieraccini-Ceni*, dove gli operai stanchi dal loro prolungato lavoro dimostravano in tempo più rapido l' ineccitabilità del muscolo al tetano faradico, per il fatto ben noto che la fatica muscolare, costituendo in ultima analisi una fatica dei centri corticali sensorio-motori, esaurisce non solo la motilità ma anche le varie sensibilità e così quella cutanea.

Banti. Domanda se gli AA. hanno esaminato la curva della contrazione muscolare e se realmente anche la curva ha rapporto con quella della reazione degenerativa.

Baduel. Domanda se oltre alla forma speciale della curva della contrazione ha studiata anche la reazione delle zone limitrofe.

Pieraccini. Risponde al dottor *Salmon* che egli ed il collega *Ceni*

non si preoccuparono nè si occupano oggi della parte teorica del tetano faradico ; del resto le resultanze degli O.O. possono forse interpretarsi sia con l'una sia coll'altra delle teorie fin qui avanzate nella scienza. Al prof. *Banti* dice : non essersi fissata in modo speciale l'attenzione sulla qualità della contrazione muscolare allo stimolo elettrico per rapporto alla maggiore o minore lentezza di produzione e durata dell'onda di contrazione, anche perchè allo inizio delle ricerche gli O. O. erano lontani dal prevederne le resultanze e non si posero il particolare quesito, giustamente oggi posto dal prof. *Banti*. Ugualmente gli O. O. non studiarono la reazione elettro-muscolare nei territorî limitrofi ai muscoli più direttamente impegnati nel lavoro della scarpellatura come ha domandato il prof. *Baduel*.

Picchi dott. L. — *Contributo alla conoscenza del bacillo della gangrena gassosa di Fraenkel.* (Con presentazione di microfotografie).

Se non è troppo raro specialmente nella stagione calda osservare nei cadaveri segni di putrefazione con sviluppo di gas, è rarissimo incontrare questo reperto nell' inverno e molto più raro accade sapere dalla storia clinica che lo sviluppo di gas ha avuto luogo durante la vita.

Ho avuto occasione di sezionare nell' Istituto di anatomia patologica vari cadaveri con produzione di gas sia in vita che *post mortem* e credo meriti darne brevemente cenno sia per il reperto batteriologico e per il resultato delle osservazioni istologiche, quanto per le ricerche sperimentali che ho potuto eseguire con i batteri isolati dai varî casi.

I casi ai quali ho potuto estendere le mie ricerche sono nove, in cinque dei quali la produzione di gas era avvenuta nel vivente, e precisamente in quattro in seguito ad iniezioni ipodermiche e in uno in un ascesso lombare consecutivo a carie vertebrale : negli altri quattro la presenza del gas, accertata negli organi alla necroscopia, non era stata svelata durante la vita.

Da otto di questi casi, sia puro che unito ad altre forme, ho isolato un grosso batterio anaerobico, resistente al *Gram*, che per i suoi caratteri culturali, biologici e morfologici ho potuto identificare il *bacillus emphisematosus* di *Fraenkel*.

Da molti sperimentatori questo germe è stato coltivato in casi di organi enfisematosi, flemoni gassosi, gangrene fulminanti ecc., non tutti però hanno voluto riconoscergli caratteri di assoluta patogenità considerandolo nocivo solo se accompagnato ad altri germi. Io l' ho potuto ottenere in cultura pura in casi di flemone gassoso della coscia per iniezione ipodermica e in casi di fegato schiumoso.

L' esame microscopico degli organi schiumosi di questi cadaveri mi ha dimostrato che le lesioni sono prevalentemente necrotiche; le cavità ripiene di gas sono date sempre, o quasi, dai vasi sanguigni distesi, quando le cavità sono più grandi ed è avvenuta una lacerazione del tessuto, si trovano sempre anche i vasi distesi.

A tappezzare quasi tutte le cavità così formate, si trovano strati di abbondanti bacilli: bacilli a gruppi più o meno grossi si possono trovare anche sparsi nel tessuto (specialmente del fegato) senza formazione di cavità gassose.

È interessante il fatto che, quando la diffusione del bacillo di *Fraenkel* ho avuto luogo in vita, all' intorno delle cavità gassose o degli accumuli batterici, esistono zone di cellule completamente necrotiche, mentre quando il bacillo di *Fraenkel* è penetrato in circolo *post mortem,* anche se ha dato produzione di gas abbondante negli organi, non vi ha prodotti fatti di necrosi cellulare. Come è possibile vedere dalle microfotografie eseguite, nel caso di azione in vita, le cellule che circondano le cavità gassose sono trasformate in blocchi e frammenti di sostanza necrotica. Quando invece la produzione di gas ha luogo *post mortem* le cellule che circondano le cavità possono bensì sformarsi tanto da apparire come laminari, foliacee, simili alle endoteliali, ma conservano sempre benissimo visibile e colorabile il nucleo e presentano nel protoplasma gli stessi ammassi di granuli che si possono vedere in regioni non divenute enfisematose.

Ho tentato con culture pure di ripetere nell' animale il quadro clinico del flemone gassoso e l' ho ottenuto tipico, con esito letale, nella cavia e nel piccione. Nel cane anche ho ottenuto produzione di edema con gas senza che l' animale ne abbia risentito un gran danno. Servendomi appunto del cane ho tentato la vaccinazione per ottenere il siero agglutinante senza, per ora, risultati sicuri sia che mi sia servito di culture poco virulente o in piccola quantità di cultura filtrata o di cultura uccisa col cloroformio.

Ho cercato anche, inoculando una discreta quantità di cultura nelle vene mesenteriche di cadaveri di bambini nella stagione calda, di riprodurre sperimentalmente l' aspetto schiumoso degli organi parenchimatosi, specialmente del fegato che primo fra tutti è colpito da questa alterazione. Il resultato è stato completameute negativo nei tre cadaveri che ho usato. Perchè? Io emmetto per spiegare questa sconcordanza tra il fatto naturale del fegato che diviene enfisematoso per penetrazione di pochi batteri dall' intestino e il fatto sperimentale negativo anche con abbondante quantità di cultura, una semplice ipotesi

ed è che nel fegato morto da oltre 24 ore manca l' elemento che facilita al batterio in questione il massimo di produzione di gas e cioè il glicogene.

Salmi dott. L. — *L' ultima epidemia di morbillo in Livorno.*

La comunicazione sulla recente epidemia di morbillo in Livorno fatta dal dott. *Luigi Salmi*, ufficiale sanitario di quella città, presenta particolare interesse per aver fatto il confronto colle varie epidemie avvenute negli ultimi 15 anni, e per aver mostrato con diagrammi come questa sia stata la maggiore per numero di colpiti e la più importante per il suo decorso e per la rapidità di diffusione. In un cartogramma vengono dimostrate le zone della città e dei villaggi più fortemente invase, e viene tratteggiata con cura particolare e con dati statistici e diagrammi la morbilità e la mortalità dell' epidemia, dal suo inizio fino ad oggi.

Nei raffronti con altre epidemie di morbillo è considerata l' influenza delle stagioni, l' età dei colpiti, le complicanze morbose, le infezioni secondarie e le infezioni miste, non trascurando le osservazioni più recenti ed attendibili della batteriologia al riguardo di questa malattia, di cui è tuttora sconosciuto l' agente patogeno.

Diffusamente vengono esposte le misure profilattiche sanzionate dalla nostra legislazione di fronte a quelle che si adottano in altri stati, e se ne conclude che le nostre appunto sono le più razionali e più pratiche, in quanto che oltre la denunzia e le disinfezioni, prendono di mira le scuole che sono i centri principali di trasmissione del contagio.

Un diagramma della recente epidemia di Livorno dimostra ad evidenza quest' ultimo fatto, per cui si viene alla conclusione che il miglior indirizzo di profilassi del morbillo è, oltre la denunzia, la speciale vigilanza sulle scuole pubbliche e private, la cui chiusura ordinata in tempo, può frenare una epidemia, nella quale sempre si riscontra una mortalità superiore in confronto al morbillo endemico.

Il Segretario degli Atti
L. Picchi.

Domenico Cesare Bartolini, *Responsabile.*

[Dalla Clinica Medica Generale di Firenze, diretta dal Prof. P. Grocco].

AZOTO E FERRO DELL' EMOGLOBINA IN CONDIZIONI NORMALI E PATOLOGICHE.

Dott. GUIDO MARCHETTI, assistente.

In un recente lavoro io studiai il rapporto in cui si trovano gli albuminoidi dei globuli rossi umidi di plasma, cioè l' emoglobina e la stromoglobulina, sia in condizioni fisiologiche che patologiche. Potei allora constatare il fatto che, mentre negli eritrociti normali la quantità della proteina dello stroma globulare non subisce che lievi oscillazioni, dal 6 al 9,10 $^{0}/_{0}$, notevoli sono le variazioni di essa in quelli patologici, potendo arrivare a rappresentare quasi la metà dell' albumina totale dei medesimi. E ciò verificai tanto nelle anemie secondarie che in quelle primitive, sebbene in queste le modificazioni fossero di grado maggiore.

D' accordo inoltre con *Jaksch*, *Biernacki*, *Wendelstadt* e *Bleibtreu*, riscontrai costantemente diminuzione della quantità di sostanza proteica totale globulare nel sangue patologico, ma per rispetto all' emoglobina, che valutai determinando l' azoto ad essa spettante col metodo proposto da *Bottazzi*, ottenni risultati affatto contrari a quelli osservati da *Biernacki*, il quale calcolò invece tale cromoproteide dal contenuto in ferro degli eritrociti.

Mentre questo A. potè trarre dalle sue numerose esperienze l' inaspettata conclusione che la diminuzione dei corpi albuminoidei e non quella dell' emoglobina è l' alterazione fondamentale, caratteristica, delle emazie patologiche, io invece constatai che se è

vero che l'azoto totale dei globuli rossi diminuisce in tali condizioni, diminuisce pure proporzionalmente l'azoto emoglobinico e in tal guisa da poter affermare che le variazioni in più o in meno della quantità totale di sostanza proteica degli eritrociti sono in parte massima dovute a quelle dell'emoglobina.

Del resto che la quantità di ferro e quindi del cromoproteide che lo contiene non siano diminuiti nei globuli rossi patologici, solo lo *Zumft*, oltre il *Biernacki*, aveva potuto osservare; *Foeditsch*, *Becquerel* e *Rodier* e recentemente *Erben* per non parlare di altri, che valutarono il ferro ematico direttamente, cioè col metodo ponderale, vennero a risultati affatto opposti.

Ma prescindendo pure da ciò, esiste realmente una proporzione costante fra ferro ed emoglobina, contiene sempre l'emoglobina una stessa percentuale di ferro anche in condizioni patologiche per modo da essere i valori dell'uno e dell'altra equivalenti?

Non fu invece dimostrato che in un considerevole numero di casi morbosi, nelle anemie in special modo, il valore emometrico e il valore in ferro del sangue non corrono paralleli, che quest'ultimo è generalmente più alto del primo (*Albertoni*, *Riva-Rocci*, *Jolles* e *Jellinek*)?

Anche *Erben* il quale adottò per la valutazione dell'emoglobina il metodo spettrofotometrico, il più esatto fra tutti quelli che oggi si conoscono, non trovò forse che nella clorosi la quantità di ferro direttamente determinata nei globuli rossi era superiore a quella che si poteva calcolare dal valore dell'emoglobina?

Indipendentemente da tutto questo, in quale maniera si può spiegare la diminuzione costante, manifesta, dell'azoto emoglobinico da me riscontrata con una percentuale pressochè normale di ferro come osservò il *Biernacki*?

Con tutta verosimiglianza in una sola maniera, cioè ammettendo che la costituzione chimica della molecola emoglobinica non sia costante in condizioni morbose, almeno per rispetto ad alcuni suoi elementi, ammettendo in altre parole che esistano varie emoglobine più o meno ricche in ferro le une, più o meno povere di azoto le altre e così via, in modo che i valori che si ottengono per tale proteide separatamente da ciascuno di questi elementi non sono fra loro confrontabili nè equivalenti.

ossibile ce lo dimostra la fisiologia comparata. uantità percentuale di emoglobina nel sangue in alcuni animali, presenta variazioni molto di ferro, ciò che significa che l'emoglobina di essere estremamente ricca in ferro.

(che togliamo dal trattato di *Langlois* e *De* . élém. de physiol., 1893, pag. 190), ne è una

	Ferro per 1000 di sangue	Emoglobina per 1000 di sangue
.....	0.537	126
.....	0.547	126
.....	0.470	112
.....	0.343	91
Rana.....	0.425	28

Parimente l'azoto contenuto nell'emoglobina varia nei diversi animali e non in modo proporzionale al ferro.

Ciò dimostrano le cifre seguenti:

Emoglobina di	N. %	Ferro %	
Cane.....	16.17	0.430	*(Hoppe-Seyler)*
Id.....	16.38	0.336	*(Jacquet)*
Cavallo.....	17.31	0.470	*(Hoppe-Seyler e Kossel)*
Id.....	17.94	0.335	*(Zinoffsky)*
Vitello.....	17.70	0.400	*(Hüfner)*
Maiale.....	16.23	0.430	*(Otto)*
Id.	17.43	0.399	*(Hüfner)*
Cavia.....	16.78	0.480	*(Hoppe-Seyler)*
Scoiattolo	16.09	0.590	*(Id.)*
Oca.....	16.21	0.430	*(Id.)*
Pollo	16.45	0.335	*(Jacquet)*

Se adunque la composizione centesimale dell'emoglobina già in condizioni normali può essere differente, se la sua molecola può essere più o meno complessa a seconda della specie animale, non può avvenire che quando il sangue è alterato nei suoi svariati elementi costitutivi che a tale fatto partecipi pure l'emoglobina?

La Tavola N. 12 del lavoro del Dott. G. Donzello, verrà inserita nel fascicolo 6° che uscirà in Dicembre.

Nulla di preciso ancora si sa della costituzione chimica di tale cromoproteide.

Tenendo però conto degli studi fatti sull'emoglobina di alcuni animali si è portati a credere che essa si componga di un nucleo colorato, identico per tutte le emoglobine, nucleo che fissa l'ossigeno e di un nucleo proteico (globina) che varia nelle diverse specie animali.

La sua cristallizzazione e la proprietà di condensare alcuni gas la differenziano dalle sostanze proteiche.

L'emoglobina sottoposta all'azione dell'acido cloridrico diluito e a quella di altri agenti, si scinde nei gruppi che ne costituiscono la molecola. Fino a poco tempo fa si riteneva che i prodotti di scissione fossero due e cioè la globina e l'ematina, ma dalle ricerche di *Schulz* risultò che ne deve esistere un terzo. Infatti da 100 parti di ossiemoglobina tale A. ottenne parti 86,5 di globina e 4,2 di ematina, vale a dire parti 90,7 in tutto: vi è quindi una perdita di 9,3.

Il terzo corpo di natura non ancora determinata dovrebbe essere più povero di carbonio e più ricco di azoto dell'ematina e della globina.

Fino al 1878 si era pure creduto che la globina del pigmento sanguigno fosse una sostanza proteica appartenente alla classe delle globuline, ma gli studi di *Schulz* inducono a porre fra gli istoni anche la globina, quantunque essa contenga più carbonio e meno azoto dell'istone di *Kossel* e di *Lilienfeld*.

Le sue reazioni dimostrano che essa contiene un gruppo protoaminico, un gruppo aromatico; è incerta la presenza di un gruppo carboidrato.

I mezzi posti in opera per scindere l'emoglobina e la natura chimica della globina ottenuta fanno ammettere che la formazione di questa sostanza sia uno sdoppiamento semplice, che cioè essa si trovi tal quale nella molecola dell'emoglobina.

La sua quantità è molto rilevante, perchè se si calcola che nel sangue umano sono contenuti circa 13 gr. di emoglobina per 100 e che perciò il sangue di un adulto deve contenerne circa 650 gr. ne deriverà che la quantità di globina in codesto sangue raggiungerà la cifra di gr. 562 (*Beaunis*).

Se adunque il nucleo proteico (a differenza di quello colorato) varia nelle diverse specie animali, non può avvenire che esso pure vari nell'emoglobina umana patologica per modo che l'azoto ad essa spettante sia non proporzionale al ferro del nucleo colorato?

Non può allora la deficienza in corpi albuminoidi, da *Jaksch Biernacki*, *Wendelstadt* e *Bleibtreu* e da me pure riscontrata nei globuli rossi in toto esaminati, dipendere principalmente da un'alterata costituzione di tale nucleo proteico dal momento che le variazioni in meno dell'azoto totale degli eritrociti, come io dimostrai, sono dovute alla diminuzione dell'azoto emoglobinico?

Sarà allora senz'altro da usarsi negli stati patologici il metodo proposto da *Bottazzi*, di valutare l'emoglobina dall'azoto ad essa spettante? saranno equivalenti in tale valutazione i valori stabiliti dal ferro e quelli ottenuti all'azoto?

Alla soluzione di tali quesiti portano un modesto contributo le ricerche che oggi rendiamo note e colle quali si volle appunto indagare quale rapporto esistesse fra azoto e ferro dell'emoglobina appartenente ad emazie sia normali che patologiche.

Certamente sarebbe stato desiderabile uno studio più particolareggiato di tale questione, inteso cioè a vedere se le modificazioni eventualmente riscontrabili per l'azoto fossero unicamente da riferirsi al nucleo proteico oppure anche a quello colorato dell'emoglobina (che del pari contiene azoto) ma ampliando così le ricerche sarebbe stato necessario usare una quantità di sangue assai maggiore di quella da me adoperata.

Ciò che, come si comprende facilmente, non è attuabile che in un assai scarso numero di casi, mentre per avere risultati attendibili è necessario estendere al massimo possibile il numero delle osservazioni.

E d'altra parte mi sembrò che anche così semplificate le indagini potevano apportare un po' di luce all'intricata questione.

Tutte le ricerche sono state fatte sui globuli umidi di plasma perchè, come già feci osservare nel mio precedente lavoro, il lavaggio dei globuli con liquidi affatto estranei all'organismo, sebbene ipertonici, per allontanare le minime quantità di plasma che inevitabilmente rimangono loro attaccate, le ripetute centrifugazioni, ecc. allontanano di molto dallo scopo che dobbiamo pre-

figgerci in tal genere di ricerche, di ledere cioè il meno possibile con artifizi di tecnica le cellule rosse del sangue, di sottoporre insomma ad esame emazie molto approssimativamente nelle medesime condizioni in cui trovavansi nei vasi sanguigni.

Di più va ricordato che nelle ricerche comparative, quando il metodo non presenta notevoli cause di errore, la cura massima deve essere rivolta a serbare sempre le medesime condizioni sperimentali.

Riassumerò brevemente il procedimento seguito.

Prelevato il sangue e ottenuta la poltiglia corpuscolare (dei globuli rossi) preparo con una determinata quantità di essa l'emoglobina allo stato di soluzione perfettamente limpida, libera di stromoglobulina e per quanto è possibile degli albuminoidi del plasma sanguigno, usando la tecnica e i metodi che trovansi in modo particolareggiato esposti nel mio precedente lavoro a cui rimando il lettore.

Divido poi tale soluzione in due parti perfettamente eguali in volume, le quali mi servono rispettivamente per determinare l'azoto e il ferro: riporto poi i valori ottenuti ad un peso costante di globuli rossi cioè a 100 gr. per poter paragonare fra loro i vari risultati.

Avverto subito che la quantità di massa corpuscolare che adopero per ogni ricerca è rappresentata in media da 5 gr., sicchè ogni determinazione viene eseguita su gr. 2,50 di eritrociti, peso cospicuo, più che sufficiente per non incorrere in gravi errori, assai facili del resto nella valutazione ponderale del ferro, elemento tanto scarsamente contenuto nell' emoglobina.

Per il dosaggio di questo, sempre ad evitare e a rendere minori le possibili perdite, ricorsi ad un metodo che per precedenti ricerche mi si era dimostrato ottimo sotto tutti i rapporti e per il quale si può pesare il ferro allo stato di combinazione avente un peso circa nove volte superiore a quello del metallo, al metodo cioè da *Jolles* proposto nel 1897 e fondato sul seguente

Principio. Il ferro contenuto in una soluzione cloridrica si separa allo stato di ferrinitrosonaftolo $(C_{10} H_6 O.NO)_3 Fe$, quando a questa si aggiunge una soluzione concentrata di nitroso-β-naftolo in acido acetico al 50-52 %.

Il precipitato è insolubile nell' acido acetico al 50-52 °/₀.

Siccome una molecola di ferro ne lega 3 di nitroso-β-naftolo ne deriva che 516 parti di quest' ultimo composto corrispondono a 56 di ferro (ad 80 di ossido di ferro).

Per fare la valutazione del ferro si richiede una soluzione di nitroso-β-naftolo cristallizzato purissimo e una soluzione di acido acetico.

a) Soluzione di nitroso-β-naftolo. Gr. 1.20 di questo composto si sciolgono in 100 cc. di una soluzione al 50 °/₀ di acido acetico, riscaldando a circa 90°C: quindi si filtra.

b) Soluzione acetica. Si mescolano 250 cc. di acido acetico puro con 150 cc. di acqua stillata: si ottiene una soluzione che ha un peso specifico di 1.0631.

Esecuzione. — Si svapora a bagnomaria la soluzione emoglobinica in un grande crogiuolo di platino fino a secchezza: il residuo viene cautamente, *lege artis*, bruciato sulla fiamma di una lampada *Bunsen* e infine incenerito alla soffieria. Si trattano le ceneri con una certa quantità di acido cloridrico concentrato purissimo (in genere 5 cc.), si addizionano dopo pochi minuti con 2-3 cc. di acqua stillata e quindi si evapora completamente la soluzione sul bagnomaria. Si umetta il residuo di nuovo ottenuto ancora per due, tre volte con acido cloridrico e si fa ogni volta essiccare nello stesso modo.

A questo punto lo si riprende con alcune goccie di acqua stillata bollente e dopo raffreddamento si aggiunge la soluzione *a* di cui bastano generalmente da 10 a 15 cc.

Si rimescola la miscela per cinque minuti con un bastoncino di vetro, per altri cinque minuti si lascia depositare. Dopo di ciò si porta su di un filtro (precedentemente seccato e pesato) imbevuto di soluzione acetica al 50 °/₀ il precipitato formatosi, lo si lava con tale soluzione finchè essa passi perfettamente incolora, si essicca a 100°C e, dopo raffreddamento in un essiccatore, si pesa.

La differenza fra i due pesi del filtro ci darà il valore del ferrinitrosonaftolo, da cui si calcolerà quello del ferro con una semplice proporzione (come sopra dicemmo 516 parti di tale composto corrispondono a 56 di ferro).

Oppure si porta filtro e precipitato in un crogiuolo di platino

tarato il quale si riscalda direttamente alla fiamma finchè il suo contenuto abbia acquistato un colorito rosso cupo, e dopo raffreddamento in un essiccatore si pesa di nuovo.

Sottraendo dal peso del crogiuolo pieno quello del crogiuolo vuoto, delle ceneri del filtro, si avrà la quantità dell' ossido ferrico formatosi, la quale moltiplicata per $\frac{112}{160} = 0,7$ ci darà quella del ferro.

Tale semplice prova di controllo io mai trascurai di fare in tutte le determinazioni.

Quando si abbia acquistata una certa pratica in tali operazioni, si può fare la valutazione ponderale del ferro nelle ceneri della soluzione emoglobinica in un tempo relativamente assai breve, più breve di quello richiesto da tutti gli altri metodi; sicchè il procedimento di *Jolles* oltre che per la sua esattezza merita pure di essere prescelto per la semplicità e per la rapidità con cui può essere eseguito.

Per il dosaggio dell' azoto emoglobinico mi servii del metodo di *Kjeldahl-Wilfarth* modificato dall' *Argutinski;* la sua tecnica è troppo nota perchè io la riferisca.

Poichè, come sopra dicemmo, il rapporto fisiologico tra azoto e ferro dell' emoglobina umana non è stato ancora stabilito, io ho cominciato le mie indagini col determinare tale valore sia nell' uomo che nella donna perfettamente normali, scegliendo a questo fine quei soggetti che oltre ad un florido e robusto stato di nutrizione generale davano all' emometro di *Fleischl* e al contaglobuli di *Thoma-Zeiss* le cifre più fisiologiche possibili.

Mi servii di gentili colleghi, del personale della Clinica e di infermi di malattie le quali non implicavano assolutamente alterazioni della crasi sanguigna.

I valori medî da me trovati sono riassunti nella seguente tabella nella quale la cifra dell' emoglobina è ottenuta moltiplicando l' azoto trovato per 6,19 (fattore medio stabilito dalla composizione contesimale di varie emoglobine spettanti ad animali differenti).

	Azoto emoglobinico in 100 gr. di eritrociti umidi (determinato) in gr.	Emoglobina in 100 gr. di eritrociti umidi (calcolata) in gr.	Ferro emoglobinico in 100 gr. di eritrociti umidi (determinato) in gr.
Uomo	5. 008	30. 99	0. 1301
Donna..	4. 900	30. 331	0. 1270

Se ora, adottando il metodo della valutazione dell'emoglobina dal ferro in essa contenuto, applichiamo la ben nota formula

$$x = \frac{100}{0{,}42} \times f$$

(in cui f è la quantità di ferro trovata in 100 gr. di globuli, 0,42 la percentuale media in ferro dell'emoglobina normale) e risolviamo l'equazione, risulta che la quantità di emoglobina corrispondente alla quantità di ferro riscontrata è di gr. 30,940 per l'uomo, gr. 30,226 per la donna su 100 gr. di globuli rossi umidi: si hanno cioè cifre molto prossime a quelle che si ottengono dal valore dell'azoto, le quali sono leggermente superiori per tracce di sieroalbumina (del plasma) che rimangono nella soluzione emoglobinica.

Con un calcolo semplicissimo si ricava poi dai dati precedenti che: 100 gr. di emoglobina stabilita dall'azoto contengono grammi ferro:

Uomo	Donna
0.4198	0.4186

che quindi la percentuale in ferro di tale cromoproteide da noi determinata è vicinissima a quella ammessa dalla grande maggioranza degli autori, compreso *Erben* il quale adottò, come già dicemmo, per il ferro il metodo ponderale e per l'emoglobina quello spettrofotometrico.

Questo fatto ci dimostra che il procedimento da noi seguito è

esatto e che i valori ottenuti dall' azoto e dal ferro sono fra loro confrontabili ed equivalenti, onde riesce affatto indifferente valutare l' emoglobina da uno piuttosto che dall' altro di tali elementi.

Il nucleo proteico e il nucleo colorato insomma si mantengono invariati nella loro costituzione (almeno rispetto ai principî presi in esame) allo stato fisiologico.

Vediamo ora quali modificazioni si abbiano in condizioni patologiche.

Ho preso in particolare considerazione le malattie del sangue, sia secondarie che primitive, e fra queste principalmente la clorosi perchè è appunto in tale forma di anemia che in grado maggiore e più frequente si riscontrano coll' emometria le più forti diminuzioni del cosidetto valore globulare e perchè è appunto nella clorosi che io trovai nelle mie precedenti ricerche la massima diminuzione dell' azoto spettante all' emoglobina.

Tralascio, per brevità, di riferire le varie storie cliniche e riassumo insieme (affinchè più chiare appariscano le differenze) tutti i risultati ottenuti nei seguenti specchietti.

I. — Anemie secondarie.

Diagnosi	Numero dei globuli rossi in 1 mmc. di sangue.	Numero dei globuli bianchi in 1 mmc. di sangue.	Emoglobina secondo *Fleischl*.	Valore globulare	Azoto emoglobinico in 100 gr. di eritrociti umidi (determinato) in gr.	Emoglob. in 100 gr. di eritrociti umidi (calcolata) in gr.	Ferro emoglobinico in 100 gr. di eritrociti umidi (determinato) in gr.	Emoglob. in 100 gr. di eritrociti umidi corrispondente alla quantità di ferro (calcolata) in gr.	Percent. in ferro di 100 gr. di emoglobina calcolata dal suo contenuto in azoto, in gr.
R. L. Morbo ceruleo (stenosi polmonare).....	6. 400000	4000	125	0. 87	4. 3845	27. 14	0. 118	29. 044	0. 431
N. B. Scorbuto.....	3. 750000	8000	70	0. 93	3. 7333	23. 109	0. 1068	25. 4184	0. 4621
A. R. Nefrite albuminosa cronica.....	3. 760000	7250	65	0. 81	3. 9344	24. 3539	0. 110	26. 180	0. 4516
T. M. Diabete mellito	5. 090000	6000	92	0. 90	4. 3424	26. 879	0. 121	28. 798	0. 4501
M. P. Nefrite albuminosa cronica.....	3. 600000	8400	60	0. 83	3. 5528	21. 991	0. 120	28. 560	0. 545
L. C. Colelitiasi, pleurite essudativa bilaterale.	2. 950000	10000	85	1. 44	4. 272	26. 443	0 122	29. 036	0. 461
G. F. Pseudoreumatismo tubercolare	5. 520000	9250	85	0. 77	4. 1842	25. 9001	0. 121	28. 798	0. 467
E. C. Eritema polimorfo. Nefr. acuta emorrag.	3. 080000	8000	71	1. 15	4. 0615	25. 140	0. 118	28. 084	0. 4693
F. C. Diabete mellito	3. 560000	9200	65	0. 91	4. 311	26. 685	0 120	28. 560	0. 449
G. L. Febbre tifoide.....	4. 300000	4500	80	0. 93	3. 8309	23. 713	0. 110258	26. 2414	0. 465
G. S. Carcinoma gastrico.....	3. 850000	10120	55	0. 71	4. 1203	25. 504	0. 114	27. 132	0. 447
E. S. Splenomegalia con cianosi.....	3. 325000	3700	80	1. 19	3. 8329	23. 7256	0. 11658	26 746	0. 491
F. W. Malaria	2. 150000	5200	50	1. 10	4. 206	26. 03514	0. 1199	29. 5362	0. 4605
A. B. Pleurite sierofibrinosa tubercolare.....	3. 250000	7500	65	1	3. 5111	21. 7337	0. 11162	26. 56556	0. 5135
E. P. Tubercolosi polmonare.....	5. 150000	7000	50	0. 48	2. 80	17. 332	0. 0916	21. 8008	0. 528

II. — Anemie primitive.

Diagnosi	Numero dei globuli rossi in 1 mmc. di sangue	Numero dei globuli bianchi in 1 mmc. di sangue	Emoglobina secondo *Fleischl*	Valore globulare	Azoto emoglobinico in 100 gr. di eritrociti umidi (determinato) in gr.	Emoglobina in 100 gr. di eritrociti umidi (calcolata) in gr.	Ferro emoglobinico in 100 gr. di eritrociti umidi (determinato) in gr.	Emoglobina in 100 gr. di eritrociti umidi corrispondente alla quantità di ferro (calcolata) in gr.	Percentuale in ferro di 100 gr. di emoglobina calcolata dal suo contenuto in azoto, in gr.
E. R. anemia perniciosa progressiva	1. 072000	4900	20	0. 84	3. 8329	23. 7256	0. 11658	26. 746	0. 491
M. E. id.	1. 770000	6000	30	0. 76	4. 160	25. 7504	0. 1121	26. 6798	0. 4353
T. E. Clorosi	2. 650000	11250	30	0. 51	3. 360	20. 7984	0. 100	23. 800	0. 480
E. S. id.	3. 135000	6050	22	0. 31	1. 809	11. 1977	0. 0864	20. 5632	0. 779
F. E. id.	4. 150000	5000	40	0. 53	2. 647	16. 3849	0. 09573	22. 7837	0. 584
B. C. id.	1. 640000	7850	20	0. 55	2. 325	14. 3917	0. 0916	21. 8008	0. 636
L. B. id.	3. 820000	7500	40	0. 53	2. 179	13. 4917	0. 0889	21. 1582	0. 659
P. L. id.	3. 200000	7720	60	0. 93	4. 700	29. 093	0. 126	29. 988	0. 433
M. R. id.	3. 768000	6400	70	0. 94	3. 473	21. 4978	0. 119	28. 322	0. 553
E. S. id.	4. 800000	7900	50	0. 52	2. 760	17. 0844	0. 0906	21. 5628	0. 530
A. P. id.	3. 330000	8100	42	0. 48	2. 820	17. 461	0. 09471	22. 5409	0. 599
L. M. id.	3. 280000	10400	44	0. 67	3. 750	23. 2125	0. 1078	26. 6564	0. 464
B. S. id.	3. 790000	7600	58	0. 76	4. 020	24. 8838	0. 110	26. 418	0. 442
R. B. id.	4. 570000	8620	75	0. 82	4. 700	29. 093	0. 129	30. 702	0. 443
A. C. id.	2. 290000	6500	20	0. 389	3. 0841	19. 09057	0. 1339	31. 8682	0. 7014

Se veniamo ora a considerare le cifre riportate, risalta subito il fatto che, mentre in condizioni normali la quantità dell'azoto e del ferro dell'emoglobina non subisce che lievi oscillazioni le quali non importano notevoli differenze nei valori per essa calcolati dall'uno o dall'altro di tali elementi, molto diversamente vanno le cose in condizioni patologiche.

Infatti mentre il ferro non presenta in queste in senso relativo che una lieve diminuzione della sua quantità, notevolissime sono le variazioni in meno dell'azoto emoglobinico che costantemente si verificano, per modo che il quantitativo di emoglobina valutato in base a tale percentuale risulta in grado assai manifesto inferiore a quello calcolato dal suo contenuto in ferro e la composizione centesimale dell'emoglobina stabilita dall'azoto viene ad essere alterata nel senso che la quantità del ferro è sempre, e talora assai, superiore a quella che si riscontra in condizioni normali.

E ciò avviene tanto nelle anemie secondarie che in quelle primitive, sebbene in queste tali modificazioni siano assai più spiccate.

Come abbiamo già accennato, con i dati attuali non è possibile dire in modo assoluto a quale dei gruppi che costituiscono la complessa molecola emoglobinica sia da attribuire tale diminuzione di azoto, ma poichè, come ci insegna la fisiologia comparata, è precisamente il nucleo proteico, la globina, quello che è più soggetto a cambiare anche in condizioni fisiologiche, crediamo di non andare errati ammettendo che in modo precipuo ad essa globina tale anomalia debba essere riferita.

Già nelle precedenti mie ricerche io avevo messo in rilievo una tale deficienza di azoto emoglobinico. Ad essa avevo attribuito la diminuzione della sostanza proteica totale globulare, perchè avevo riscontrato che la stromoglobulina degli eritrociti patologici invece di diminuire, cerca di sopperire al difetto proteico aumentando in proporzione siffatta che l'albumina totale delle emazie non scende mai al di sotto di un minimo. Ma non avendo in mano altri dati avevo dovuto limitarmi a conchiudere, contrariamente a *Biernacki*, che il cromoproteide sanguigno è diminuito in condizioni morbose e nulla più. Queste nuove ricerche in cui contemporaneamente all'azoto venne studiato un altro importantissimo, caratteristico, elemento della molecola emoglobinica, il ferro, ci

portano più innanzi, ci fanno intravedere modificazioni più intime della molecola stessa, ci inducono in un certo qual modo a conchiudere che l'alterazione fondamentale delle emazie patologiche non consiste in una deviazione dalla norma del nucleo colorato, ma bensì di quello proteico, della globina.

Tutto ciò si verifica, torniamo a ripeterlo, in un modo più o meno marcato sia nelle anemie secondarie che primitive, sicchè possiamo dire che non esistono differenze che di grado fra le varie forme morbose dal punto di vista chimico: un fatto a tutte comune le caratterizza, l'alterazione dell'elemento nobile del globulo rosso, dell'emoglobina che diviene più povera di un principio essenziale per l'economia animale, di azoto.

Tale interessante cognizione poteva essere acquisita solo adottando il metodo di indagine da me seguito.

Dalla differenza di metodo dipende appunto il fatto che anche *Biernacki*, il quale fece un accurato studio di tale questione, non potè giungere, pur osservando in linea generale, le stesse cose, a conclusioni simili alle mie. *Biernacki* infatti non avendo studiato le variazioni che poteva subire la stromoglobulina in condizioni patologiche, non potè riferire la diminuzione dell'albumina totale degli eritrociti all'uno elemento piuttosto che all'altro, onde attesa la pressochè normale percentuale di ferro, concluse erroneamente che l'emoglobina non era alterata nei globuli patologici.

Tale mancanza di grave lesione del nucleo ferruginoso parlerebbe in favore dell'ipotesi di coloro che sostengono che l'azione fondamentale del ferro, somministrato sia per via gastrica che ipodermica, consiste in un'azione puramente dinamica, in una azione cioè stimolante l'attività formativa degli organi ematopoietici.

Perchè poi tale nucleo partecipi solo in modo assai secondario alle alterazioni del nucleo proteico non possiamo dire, essendo ancor'oggi sconosciuto il modo di formazione dell'emoglobina ed essendo stato finora impossibile ottenere tale cromoproteide per sintesi.

Certo la diminuzione della globina dipende da un difetto dei processi anabolici delle sostanze proteiche che compongono il globulo rosso, e tale difetto diviene più spiccato ogni qualvolta si accentuano i fenomeni disintegrativi dell'organismo in generale (tubercolosi, carcinosi, ecc.).

Il meccanismo però mediante il quale tale alterazione si determina è oggi affatto sconosciuto come pure assai oscure sono le cause per le quali con modificazioni di pari intensità dell' emoglobina si ha in alcuni casi una cospicua diminuzione del numero dei globuli rossi, mentre in altri ciò non si verifica o solo in grado assai lieve.

Siccome poi, come è noto, coll' aumentare del catabolismo proteico le globuline si accrescono, assai bene si comprende il fatto che alla deficienza di globina corrisponda un aumento, fino ad un certo punto proporzionale, delle proteine dello stroma che appunto risultano in massima parte di globuline.

Infine ci preme di far notare che i casi da noi studiati anche chiaramente dimostrano che, a parità di numero di emazie per mmc. di sangue, quanto più forte è la diminuzione del nucleo proteico, dell' azoto emoglobinico, tanto più grave è la forma clinica che ci offre l' ammalato, sicchè pur non conoscendo l' ufficio fisiologico della globina dobbiamo ad essa attribuire grandissima importanza.

E allora stabilito il numero dei globuli rossi, più che il loro valore globulare, il loro contenuto in ferro, ecc., interesserà il medico la misura di siffatta alterazione della molecola emoglobinica, la quale costituisce la caratteristica fondamentale di tutte le anemie.

Il metodo da *Bottazzi* proposto e da me seguito per la valutazione dell' azoto emoglobinico corrisponde assai bene a questo scopo: esso è relativamente semplice, rapido ed esatto onde merita di entrare a far parte dei metodi clinici di esame del sangue.

Bibliografia.

G. Marchetti, Emoglobina ed albumina totale dei globuli rossi umidi in condizioni normali e patologiche. (Rivista Critica di Clinica Medica, n. 15-16, 1905).

Jaksch R. v., Ueber den Stickstoffgehalt der rothen Blutzellen des gesunden und Kranken Menschen. (Zeitschr. f. Klin. Medicin, Bd. XXIV, pag. 429, 1894).

Biernacki E., Untersuchungen über die chemische Blutbeschaffenheit bei pathologischen insbesondere bei anämischen Zuständen. (Zeitschr. f. Klin. Medicin, Bd. XXIV, pag. 460, 1894).

H. WENDELSTADT und L. BLEIBTREU, Beitrag zur Kenntniss der quantitativen Zusammensetzung des Menschenblutes unter pathologischen Verhältnissen. (Zeitschr. f. Klin. Medicin, Bd. XXV, pag. 204, 1894; Anhang, ibidem, pag. 363).

F. BOTTAZZI, Chimica fisiologica. Milano, 1898.

F. ERBEN, Ueber die Chemische Zusammensetzung des chlorotischen Blutes. (Zeitschr. f. Klin. Med., Bd. XLVII, pag. 302, 1902).

BECQUEREL et RODIER, Untersuchungen über die Zusammensetzung des Blutes im gesunden und Kranken Zustande. (Deutsch von Eisenmann. Erlangen, 1845).

FOEDITSCH, citato da Biernacki.

J. ZUMFT, Klinisch-experimentelle Studien über das Verhalten des Augenspiegelbefundes bei chron. Anämie und Chlorose und deren Abhängigkeit von der Blutbeschaffenheit. (Inaug. Dissert. Dorpat, 1891).

F. N. SCHULZ, Der Eiweisskörper des Hämoglobins. (Hoppe-Seyler's Zeitschr., Bd. XXIV, pag. 449, 1898).

Riva-ROCCI, Le iniezioni di sali di ferro nella cura delle anemie. (Il Policlinico, 1896, Vol. III°, pag. 248).

ALBERTONI, citato da Riva-Rocci.

JELLINEK, Wien. Klin. Woch., 1897, No. 47; Wien. Klin. Woch., 1898, No. 33-34.

A. JOLLES, Beiträge zur quantitative Bestimmung des Eisens im Blute. (Pflüger's Arch., Bd. LXV, pagg. 579-598, 1897).

[Laboratorio di Materia Medica del R. Istituto di Studii Superiori in Firenze, diretto dal prof. G. Bufalini].

MODIFICAZIONI DEL RICAMBIO ORGANICO PER AZIONE DEL CLORURO DI BARIO.

Dott. EDUARDO FILIPPI, aiuto e libero docente.

In precedenti ricerche sul cloruro di bario fatte con altro scopo, già fui colpito dalla gravità dei sintomi prodotti da questa sostanza sull' organismo vivente.

Non mi parve pertanto inutile studiare le modificazioni del ricambio organico anche perchè non ho trovato nella letteratura nessun accenno su questo argomento. In questo caso poi, essendovi molta incertezza sulle modificazioni che il cloruro di bario subisce circolando e sulla sua eliminazione, un accurato studio sul bilancio avrebbe portato qualche contributo alla importante questione. *Mihale*, *Lisfranc* ed *Onsum* ammisero che la morte avvenisse per una trasformazione del cloruro in solfato insolubile, il quale avrebbe prodotto embolie polmonari, e così, secondo il loro modo di vedere, si spiegherebbero le convulsioni che da altri autori sarebbero spiegate con tutt' altro meccanismo.

Per queste ragioni dunque ho pensato di eseguire delle accurate ricerche sul ricambio.

Ho scelto per queste esperienze il coniglio e non il cane come *Henrijean* e *Corin* consiglierebbero: e ciò ho fatto per varie ragioni che credo opportuno esporre.

Se è vero che il peso corporeo del coniglio è piccolo e che per questa ragione sono sensibili gli errori che facilmente si possono commettere o nelle pesate o nella raccolta delle orine e delle

feci, è pur tuttavia evidente che molti vantaggi compensano questo inconveniente che d'altronde si può ovviare con un po' d'attenzione: il coniglio si adatta infatti molto presto e bene alla vita della gabbia e non ne risente nessun danno perchè la vita sedentaria gli è abituale; il cane invece difficilmente si abitua o, se si abitua, è già in condizioni anormali. Gli stessi *Henrijean* e *Corin* avvertono che per abituare il cane alla razione occorre un periodo di digiuno: a me sembra che un bilancio organico che principia necessariamente con un periodo più o meno lungo di digiuno abbia già in sè un peccato d'origine non indifferente: ma gli stessi autori notano anche un altro inconveniente: che cioè il cane non orina e non defeca volentieri nella gabbia ed occorre un periodo talvolta lungo per togliere al cane le sue *abitudini di decenza.* Il coniglio non ha questi pudori.

Quanto alla razione io non seguii il concetto dagli stessi autori espresso che cioè l'animale deve esser nutrito in tal modo che la quantità d'azoto assorbita si ritrovi esattamente negli *escreta*: il coniglio, in condizioni fisiologiche si nutrisce abbondantemente: occorre perciò una razione molto ricca anche nelle esperienze che si fanno sul ricambio. Difatti *Heymans* e *Debuck* consigliarono per queste ricerche una dieta composta di gr. 200 di carote e gr. 100 di avena non mondata: io però mi dovetti convincere che così nutriti i conigli aumentano considerevolmente di peso: onde pensai di ridurre un po' le proporzioni, di somministrare cioè gr. 150 di carote e gr. 100 di avena. Con questa dieta il peso corporeo si mantiene costante.

Come dalle tavole del *König* resulta, in 100 gr. di avena fresca non mondata è contenuto:

N totale	P^2O^5	H^2SO^4	Cl
gr. 2.439	0.8165	0.02188	0.008208

ed in 100 gr. di carote fresche:

N totale	P^2O^5	H^2SO^4	Cl
gr. 2.34836	0.1150	0.05805	0.04131

onde nella dieta da me adottata vi è

N	P	S	Cl
5.961	0.4570	0.04510	0.090828

I metodi da me seguiti furono quelli ormai riconosciuti i più acconci: e così stabilii un ricambio di azoto e un altro di tutti i sali, sia delle orine, sia delle feci.

Quanto all'azoto calcolai:

1° L'*azoto totale* orinario e fecale col metodo di *Kyeldahl-Wilfarth-Argutinski.*

2° L'*azoto ureico* col metodo dello *Schöndorff.*

3° L'*azoto così detto degli amidoacidi,* ma costituito, per verità, anche da molti altri corpi oltre agli amidoacidi, quali per esempio la *creatina,* l'*indossile*, lo *scatossile,* l'*allantoina,* l'*acido ossiproteinico.*

Eseguii insomma tutti i giorni sulle orine tre determinazioni di azoto col *Kyeldahl* perchè anche l'azoto ureico col metodo dello *Schöndorff* si determina in questa guisa, dopo aver precipitata l'orina con miscela fosfowolframica e dopo successiva precipitazione con ossido idrato di calcio. Nè differentemente si determinano gli amidoacidi perchè si eseguisce il *Kyeldahl* sul filtrato della prima precipitazione con miscela fosfowolframica. Quanto all'*azoto delle sostanze precipitabili* si calcola per differenza sottraendo dalla cifra dell'azoto totale quella ottenuta nella determinazione degli amidoacidi più quella dell'azoto ureico.

Questi sono i metodi da me seguiti nelle presenti ricerche: ma relativamente alla loro tecnica non credo di dovermici soffermare essendo benissimo descritta in lavori consimili: dirò soltanto che tutte queste determinazioni furono eseguite con la maggiore esattezza, quale si può acquistare per lunga pratica in un laboratorio ben diretto: il mio Maestro fu difatti largo di consigli e mise a mia disposizione un ricco materiale.

Non meno accurato fui nelle altre determinazioni e più specialmente in quelle delle varie qualità dello solfo.

Per la valutazione del cloro mi valsi del metodo classico di *Volhard-Solkowski;* nelle feci lo determinai col metodo di *Mohr.* L'acido fosforico fu determinato col metodo *Neubauer* nelle orine e nelle feci per pesata in pirofosfato di magnesio, dopo aver disgregato un peso noto di feci con reagenti purissimi.

Relativamente allo solfo dosai col metodo *Salkowski* oltre all'acido solforico totale anche l'accoppiato e il preformato e col me-

todo *Reale* lo solfo neutro. Nelle feci lo dosai mediante precipitazione con $BaCl^2$ dopo aver disgregato un peso noto di esse con potassa assolutamente priva d'acido solforico, e nitro chimicamente puro.

Tutte le mattine alle ore 9 il coniglio veniva pesato: si raccoglievano le orine e le feci e si pesava la razione giornaliera. La iniezione veniva fatta dopo aver tolte le orine e le feci delle 24 ore.

Per la lunghezza di tutte queste operazioni non ho potuto

Coniglio N. 1. — Bilanci

(Valo

Giorni	Peso del coniglio in gr.	Quantità delle orine in 24 ore	Densità delle orine	Feci Peso secco	Orin			
					Solfo acido			Solfo neutro
					Totale	Preformato	Accoppiato	
1	2137	140	1020	16. 5	0. 31871	0. 28537	0. 0334	0. 03567
2	2158	130	1018	15. 9	0. 33814	0. 30574	0. 03240	0. 03358
3	2135	120	1015	21. 78	0. 24048	0. 2202	0 02028	0. 03360
4	2155	125	1021	23. 2	0. 31374	0. 28063	0. 03311	0. 02796
5	2148	65	1021	41	0. 34508	0. 12234	0. 012248	0. 026224
6	2140	128	1015	24. 5	0. 29439	0. 20600	0. 08839	0. 039104
7	2036	125	1014	40	0. 31174	0. 20297	0. 10877	0. 038062
8	2035	150	1014	29. 8	0. 41485	0. 34799	0. 06686	0. 048835
9	2115	186	1020	23. 6	0. 53794	0. 47158	0. 06636	0. 04707
10	2126	120	1021	19	0. 30315	0. 2579	0. 04525	0. 03342
11	2130	45	1018	24	0. 11102	0. 0985	0 01252	0. 011578

eseguire più di due bilanci completi su due animali che venivano posti in bilancio molto prima di cominciare l'esperienza: ma la costanza dei dati mi affida che il piccolo numero di osservazioni non infirmi le conclusioni del presente lavoro.

Nelle tavole seguenti sono riferiti i valori ottenuti prima, durante e dopo la somministrazione del $BaCl^2$ in quantità di 1 centigrammo per Kgr. d'animale. Questa dose mi si era dimostrata in precedenti esperienze capace di provocare effetti degni di nota.

ello S Cl P orinarii e fecali.

otali).

			Feci			Osservazioni
Solfo totale	Cloro totale in NaCl	P totale in P^2O^5	Solfo totale	Cl totale in NaCl	P totale in P^2O^5	
0. 35438	0. 013804	0. 20906	0. 06062	0. 04602	0. 07337	
0 37172	0. 016928	0. 30459	0. 057013	0. 02987	0. 07069	Razione composta di carote gr. 150.
0. 27408	0. 09624	0. 22404	0. 06535	0. 0585	0. 10781	avena gr. 100.
0. 34170	0. 04275	0. 29637	0. 08468	0. 054125	0. 10967	
0. 160732	0. 05616	0. 153608	0. 0123	0. 085239	0. 19525	Iniezioni ipod. di gr. 0.01 di $BaCl^2$ per kg.
0. 33349	0. 17638	0. 23027	0. 10481	0. 05544	0. 11349	C. S. Ha rifiutato gr. 50 avena.
0. 34980	0. 15437	0. 1254	0. 15448	0. 09984	0. 19784	C. S. Ha rifiutato gr. 85 avena e gr. 60 carote.
0. 46368	0. 16285	0. 24045	0. 116836	0. 06919	0. 13237	C. S. Ha rifiutato gr. 60 avena e gr. 100 carote.
0. 58501	0. 22877	0. 30375	0. 082051	0. 05402	0. 103526	Ha rifiutato tutta la vena.
0. 33657	0. 102384	0. 28382	0. 06473	0. 042902	0. 0880	Sta bene. Tutta la razione.
0. 12259	0. 03802	0. 102815	0. 08589	0. 06439	0. 10601	Sta bene. Traccia di albumina nelle orine.

Coniglio N. 1. — Bilancia

(Valori

Giorni	Peso del coniglio in gr.	Quantità delle orine in 24 ore	Densità delle orine	Feci peso secco	Orine		
					N. ureico	Urea	N. degli amidoacidi
1	2137	140	1020	16. 5	0. 4704	1. 0066	0. 13048
2	2158	130	1018	15. 9	0. 41515	0. 88842	0. 19468
3	2135	120	1015	21. 78	0. 36064	0. 77146	0. 1236
4	2155	125	1021	23. 2	0. 4321	0. 92469	0 1142
5	2148	65	1021	41	0. 24397	0. 52209	0. 0375
6	2140	128	1015	24. 5	0. 41285	0. 88349	0. 089625
7	2036	125	1014	40	0. 280	0. 5992	0. 03578
8	2035	150	1014	29. 8	0. 5670	1. 21338	0. 0633
9	2115	186	1020	23. 6	0. 52279	1. 18776	0. 03857
10	2126	120	1021	19	0. 46344	0. 99165	0. 06888
11	2130	45	1018	24	0. 17026	0. 36435	0. 01584

lell' azoto orinario e fecale.

otali).

N. delle sostanze precipitabili	N. totale	Feci N. totale	*Osservazioni*
0. 08437	0. 68525	0. 1374	Razione composta di carote gr. 150 avena gr. 100
0. 08958	0. 61942	0. 15472	
0. 03596	0. 52021	0. 193079	
0. 033887	0. 580187	0. 214293	
0. 026149	0. 30769	0. 38439	Iniezioni ipodermiche di gr. 0. 01 di $BaCl^2$ per kgr.
0 11915	0. 61952	0. 21648	C. S. Ha rifiutato gr. 50 di avena.
0. 574112	0. 8899	0. 26612	C. S. Ha rifiutato gr. 85 avena e gr. 60 carote.
0. 55969	1. 1899	0. 15978	C. S. Ha rifiutato gr. 60 avena e gr. 100 carote.
0. 859357	1. 42070	0. 12451	Ha rifiutato tutta l' avena.
0. 1062	0. 63852	0. 13909	Sta bene. Tutta la razione.
0. 011893	0. 1980	0. 21009	Sta bene. Traccia di albumina nelle orine.

CONIGLIO N. 2. — Bilancio

(Valori

Giorni	Peso del coniglio in gr.	Quantità delle orine delle 24 ore	Densità delle orine	Feci peso secco	Orine			
					Solfo acido			Solfo neutro
					Totale	Preformato	Accoppiato	
1	2325	150	1018	32	0. 32671	9. 29909	0. 2762	0. 028862
2	2300	100	1021	37	0. 3002	0. 26999	0. 03021	0. 02496
3	2312	110	1016	25	0. 2351	0. 2034	0. 03172	0. 02893
4	2300	125	1016	39	0. 3738	0. 3402	0. 03362	0. 03022
5	2280	200	1018	53	0. 3595	0. 32032	0. 03888	0. 03978
6	2240	170	1016	28	0. 2817	0. 23266	0. 05904	0. 04682
7	2270	115	1022	25. 5	0. 2074	0. 13082	0. 07658	0. 04920
8	2245	125	1023	38	0. 1305	0. 03028	0. 08922	0. 03963
9	2270	140	1018	35	0. 3169	0. 02773	0. 0396	0. 03732
10	2330	125	1016	32	0. 2539	0. 02309	0. 0230	0. 028412
11	2325	120	1018	36	0. 28361	0. 024557	0. 03804	0. 02532

dello S Cl P orinarii e fecali.

totali).

			Feci			Osservazioni
Solfo totale	Cloro totale in NaCl	P totale in P^2O^5	Solfo totale	Cl totale	P totale in P^2O^5	
0. 35357	0. 1722	0. 343	0. 07936	0. 03832	0. 1212	
0. 32515	0. 18632	0. 2782	0. 11455	0. 07424	0. 0812	Razione composta di carote gr. 150
0. 26403	0. 16379	0. 2222	0. 09735	0. 0532	0. 0973	Razione composta di avena gr. 100
0. 40402	0. 1786	0. 3172	0. 10463	0. 07213	0. 14052	
0. 39898	0. 3276	0. 6329	0. 20044	0. 10929	0. 118	Iniezioni ipod. di gr. 0. 01 di $BaCl^2$ per Kgr.
0. 32852	0. 3724	0. 47348	0. 10049	0. 8461	0. 1056	C. S. Ha rifiutato gr. 40 carote.
0. 2566	0. 2665	0. 35656	0. 98267	0. 71236	0. 0952	C. S. Ha rifiutato gr. 60 avena e gr. 40 carote.
0. 17013	0. 2008	0. 3884	0. 11002	0. 05472	0. 1214	C. S. Ha rifiutato gr. 50 avena e gr. 60 carote.
0. 35422	0. 2194	0. 50106	0. 11452	0. 0810	0. 1465	Ha rifiutato gr. 30 carote.
0. 28231	0. 27853	0. 47475	0. 07783	0. 04247	0. 1308	Niente di notevole.
0. 30893	0. 1597	0. 42432	0. 12096	0. 0479	0. 15418	Niente di notevole.

Coniglio N. 2. — **Bilancio**

(Valori

Giorni	Peso del coniglio in gr.	Quantità delle orine in 24 ore	Densità delle orine	Feci peso secco	Orine		
					N. ureico	Urea	N. degli amidoacidi
1	2325	150	1018	32	0.267	0.57138	0.1680
2	2300	100	1021	37	0.2352	0.50322	0.12623
3	2312	110	1016	25	0.15219	0 32469	0.13426
4	2300	125	1016	39	0.28455	0.59893	0 1576
5	2280	200	1018	53	0.264	0 56496	0.0188
6	2240	170	1016	28	0.2866	0.61334	0.1021
7	2270	115	1022	25.5	0.25364	0.542789	0.0926
8	2245	125	1023	38	0.2550	0.5457	0.0888
9	2270	140	1018	35	0.26094	0.55841	0.23158
10	2330	125	1016	32	0.25615	0.54816	0.17787
11	2325	120	1018	36	0.1719	0.36786	0.13216

Onde si possano più facilmente confrontare tra loro questi valori totali, li ho tutti riferiti a 1000 : così, nella impossibilità in cui mi trovo di riprodurre una tavola grafica costruita per questo lavoro e che conservo in laboratorio nell' archivio delle esperienze, credo di poter supplire a quella massima chiarezza e precisione che erano nel mio desiderio.

Devo però a tal proposito avvertire che nel riportare a mille i valori ottenuti, alcuni di essi appaiono sproporzionatamente grandi

lell' azoto orinario e fecale.

totali).

N. delle sostanze precipitabili	N. totale	Feci N. totale	Osservazioni
0 321	0. 756	0. 224	Razione composta di caroto gr. 150 avena gr. 100
0. 11457	0. 476	0. 3552	
0 15191	0 43836	0 18317	
0. 1670	0. 60915	0. 4374	
0. 6894	0. 9662	0 4200	Iniezione ipodermica di gr. 0. 01 $BaCl^2$ per kgr.
0. 5715	0. 9602	0 1641	C. S. Ha rifiutato gr. 40 carote.
0 4962	0. 8424	0. 1282	C. S. Ha rifiutato gr. 60 avena e gr. 40 carote.
0. 9566	1. 2204	0. 1743	C. S. Ha rifiutato gr. 50 avena e gr. 60 carote.
0. 42137	0. 9139	0 2787	Ha rifiutato gr. 30 carote.
0. 1751	0. 60912	0. 3050	Niente di notevole.
0 1783	0 48236	0. 2275	Niente di notevole.

di fronte agli altri; così, per esempio, tutti i numeri che esprimono la eliminazione fecale: ma questa sproporzione non è che apparente, quando si consideri che il coniglio non emette mai più di 50-55 gr. di feci nelle 24 ore al massimo.

Fatta questa avvertenza ecco le tavole nelle quali non sono stato a riferire per brevità, il peso del coniglio, la quantità delle orine e delle feci, la densità, le osservazioni, ecc. ecc., perchè tutte queste cose sono già state notate nelle precedenti tavole.

Coniglio 1°. — Bilancio completo.

Orine							
Solfo acido			Solfo neutro	Solfo totale	Cl totale	P totale	N. ureico
Totale	Preformato	Accoppiato					
2.2714	2.0383	0.23814	0.2500	2.5312	0.986	1.4962	3 360
2.6010	2.3516	0.2492	0.2583	2 860	1.3022	2.343	3.1935
2.004	1.835	0.1690	0.2800	2.280	0.802	1.867	3.0054
2.5099	2 2450	0.2648	0.22368	2.7336	1.222	2.371	3.4568
2.06915	1.8821	0.1883	0 4034	2.4728	0.864	2 3632	3.7535
2.4354	1.6093	0.6905	0.3060	2.6053	1.378	1.799	3.2254
2.4939	1.6237	0.87015	0.30449	2.7984	1.235	1 0032	2 240
2.760	2.3199	0.4457	0 3255	3 0912	1.0852	1.603	3 780
2.8921	2.535	0.3572	0.2530	3 1452	1.2278	1.6332	2.8107
2.5262	2.14916	0.3771	0.2785	2.8047	0 8532	2.3652	3.863
2.46711	2.188	0.2783	0.25711	2.7242	0.8473	2.287	3.7837

Valori riportati a 1000.

				Feci			
Urea	N. degli amidoacidi	N. delle sostanze precipitabili	N. totale	Solfo totale	Cl totale	P totale	N. totale
7.1904	0.932	0.6027	4.8947	3.68	2.7893	4.447	8.3273
6.83409	0 8822	0 6891	4.7648	3.5864	1.879	4.4466	9.731
6.43155	1.030	0.2997	4.3351	3.002	2.686	4.950	8.865
7.3975	0.9136	0.2711	4.6415	3 6502	2.333	4.7275	9.2368
8.03249	0.578	0.4023	4 7338	3 000	2.079	4.7622	9.3754
6.9044	0 7002	0 9134	4.8400	4.278	2 263	4.6325	8.836
4.7936	0 2863	4 5929	7.1192	3.863	2.496	4.946	6.653
8.0892	0 422	3.7313	7.9333	3 9207	2.322	4.442	5.362
6.01489	0.2074	4.6201	7.6382	3.481	2.289	4.3867	5.276
7.4646	0.574	0.8850	5.321	3.407	2.258	4.632	7.321
8.01711	0.3520	0.2643	4.400	3.579	2.6832	4.4173	8.7539

Coniglio 2°. — Bilancio completo.

Orine							
Solfo acido			Solfo neutro	Solfo totale	Cl totale	P totale	N. ureico
Totale	Preformato	Accoppiato					
2.1780	1.9939	0.18413	0.17908	2.3571	1.148	2.2866	1.7800
3.002	2 6999	0.3021	0.2496	3.2516	1 8632	2 782	2.352
2.1372	1.849	0.28836	0.263	3 2400	1.489	2.02	1.3826
2.9904	2.7216	0.26896	0 20017	3.2321	1.4298	2.5376	2.2764
1.7985	1.6016	0.1944	0.1989	1.9874	1.638	3.1648	1 320
1.6570	1 3682	0.34729	0.2757	1.9327	1.862	2.7264	1.6823
1.8034	1.1288	0.66591	0.4278	2 2313	2.31739	3.1006	2.2055
1.044	0.2422	0.71376	0.3170	1 361	1 6064	3.10776	2.04
2.2571	1 9807	0.2828	0.2665	2.5236	1.567	3.579	1.863
2 0312	1.8472	0.1847	0 2272	2.2584	2.2283	3 798	2.0492
2.3634	2.0464	0.3700	0.2110	2 5744	1.3308	3 536	1.433

Prima d'interpetrare i dati surriferiti, credo necessario accennare agli effetti generali consecutivi alle iniezioni di $BaCl^2$.

Il fatto che maggiormente colpisce è il pronto e notevole aumento della quantità delle orine e delle feci emesse nelle 24 ore. In ambedue i conigli si notarono, il penultimo giorno di somministrazione, feci poltacee: non si giunse però mai ad una vera e propria diarrea che nel coniglio è per altro molto rara.

Più tardivi sono gli effetti generali: difatti soltanto il 3° giorno compare la disappetenza che in questi animali ha un valore non trascurabile: viene in seguito una specie di sonnolenza. Infatti ne-

'alori riportati a 1000.

				Feci			
Urea	N. degli amidoacidi	N. delle sostanze precipitabili	N. totale	Solfo totale	Cl totale	P totale	N. totale
3.8092	1.120	2.140	5 040	2.480	·1.1975	3.7906	7.000
5 0332	1 2623	1.146	4.760	3.0959	2.0064	3.008	9 600
2.9587	1 2205	1.3819	3.9850	3.894	2 108	3.8958	7 3271
4.8714	1.2608	1.3360	4.8732	2.6828	1 8494	3.6033	11.2179
2 8248	0 0940	3 4470	4 881	3.7818	2.0622	3.548	7 9245
3.6001	0.6005	3.3617	5.6482	3.5892	3 0218	3.663	5.8607
4.7193	0 8052	4.3139	7.3257	3.8143	2.7935	3.736	5 0286
4.3656	0.7104	7.6525	9.7632	2.1057	1.440	3 197	4.5868
3 9885	1.6542	3.0098	6.5278	3 2720	2 3171	4.186	7.963
4 38528	1.4389	1.4008	4.873	2.4322	1.3273	4.0892	9 532
3.0666	1.1013	1.4858	4.0201	3 3044	1.3305	4.283	6.3222

gli ultimi giorni il coniglio stava quasi costantemente sdraiato sul piano della gabbia come se fosse stanco, a differenza de' primi giorni ne' quali si mostrava irrequieto ed eccitabile. Questi effetti però rapidamente scompaiono appena cessate le iniezioni: si osserva invece la comparsa più tardiva d' una leggera albuminuria: anch' essa però di breve durata.

Vediamo ora quale significato hanno i valori riportati; cominciamo dall' azoto.

L' azoto totale orinario subisce come si vede un notevole aumento a cui corrisponde un abbassamento non meno cospicuo del-

l'azoto fecale. Si può anzi affermare che di quanto l'uno aumenta, di tanto l'altro diminuisce. Ma per meglio valutare le oscillazioni dell'azoto, occorre vedere quale rapporto corra tra l'azoto introdotto e quello eliminato, perchè com'è notato nelle tavole, il coniglio tanto della 1ª che della 2ª esperienza ebbe una considerevole perdita d'appetito.

Istituendo dunque questo rapporto vediamo:

	N. introdotto	N. eliminato con le orine	N. eliminato con le feci	N. eliminato Totale	Rapporto tra N. introdotto e N. eliminato	
Prima	23.844	2.405	0.6993	3.104	1.30	Coniglio 1°
Durante	15.330	3.00701	1 0267	4.033	2.62	
Dopo	15 424	2.2572	0.47369	2.7308	1 77	
Prima	23.844	2.279	1 199	3.478	1.45	Coniglio 2°
Durante	17.401	3 9892	0 8866	4.8758	2.80	
Dopo	17.178	2.0053	0.8112	2 8165	1.63	

Dal che si vede che ponendo = 1 il rapporto che passa tra l'azoto introdotto e l'azoto eliminato in condizioni normali, questo stesso rapporto sale rispettivamente a 1.93, 2.015 durante la somministrazione del $BaCl^2$.

Esaminando ora come si comportano, tra loro paragonate, le varie qualità dell'azoto orinario, vediamo dei fatti assai importanti

	N. totale	N. ureico	N. degli amidoacidi	N. delle sostanze precipitabili	N ureico / N totale	N precipit. / N totale	N amidoac. / N. totale	
Prima	2.40506	1 67829	0.56296	0.24079	0.6978	0.1001	0.234	Coniglio 1°
Durante	3.007	1.50382	0.226205	1.27910	0 5001	0.4253	0.7522	
Dopo	2.2572	1.1564	0.12329	0.97844	0.5123	0.4334	0.5462	
Prima	2.2794	0.9388	0.5860	0.7544	0 4162	0.3309	0.2570	Coniglio 2°
Durante	3.9892	1.0592	0 3023	2.7137	0.2655	0 6802	0.7577	
Dopo	2.0053	0.6889	0.54161	0.7747	0 3435	0.38632	0.2708	

cosicchè ponendo = 1 i rapporti $\frac{\text{N ureico}}{\text{N totale}}$, $\frac{\text{N precipitabile}}{\text{N totale}}$, $\frac{\text{N degli amidoacidi}}{\text{N totale}}$ prima dell' avvelenamento abbiamo:

	N. ureico / N. totale	N. precipitabile / N. totale	N. amidoacidi / N. totale	
Prima.....	1	1	1	Coniglio 1°
Durante	0.7166	4.2487	3.2145	
Dopo.....	0.7341	2.3296	2.351	
Prima.....	1	1	1	Coniglio 2°
Durante.....	0.6379	2.0556	2.948	
Dopo.....	0.8253	1.1674	1.0536	

Se il rapporto $\frac{N \text{ ureico}}{N \text{ totale}}$ diminuisce, crescono per contro assai considerevolmente gli altri rapporti, il che vuol dire che l'animale sottoposto ad iniezioni di $BaCl^2$ subisce una perdita di azoto a spese degli amidoacidi e delle sostanze precipitabili.

Questa frazione di azoto altrimenti chiamata *azoto differenziale*, *azoto non ureico*, va studiata con molta cura nell'eseguire un bilancio organico: per quanto essa sia composta da elementi di provenienza e significato assolutamente diversi (*Reale*), vi entrano tuttavia a comporla dei corpi provenienti dal ricambio specifico della nucleina: in altri termini, un aumento di questo azoto è indice di profonde alterazioni nella scomposizione dei materiali albuminoidei.

Quando poi si pensi che gli animali sottoposti all'esperimento introducevano con gli alimenti una quantità di azoto molto minore che nel periodo pre-sperimentale, questa cifra acquista un valore anche maggiore. Parla cioè a vantaggio d'una scomposizione dei tessuti: anche il fatto che, cessata la causa perturbatrice il bilancio, seguita questo disequilibrio (V. specialmente il 1° coniglio che ebbe alterazioni nella sua salute molto più profonde che non l'altro), convalida l'ipotesi. (1)

Ma una prova diretta l'abbiamo nello studio dell'eliminazione dello solfo.

---

(1) Non si è tenuto conto in queste ricerche del rapporto $\frac{P}{N}$ perchè i resultati non furono degni di nota. Difatti nel primo coniglio questo rapporto fu:

Prima	Durante	Dopo
0.4496	0.3443	0.3618

e nel 2° coniglio:

Prima	Durante	Dopo
0.4602	0.470	0.614

ossia ponendo = 1 il rapporto $\frac{P}{N}$ esistente nel periodo presperimentale, abbiamo:

	Prima	Durante	Dopo
1° Coniglio.....	1	0.761	0.804
2° »	1	1.021	1.334

	Solfo acido			S neutro	S accoppiato / S preformato	S neutro / S totale	
	Preformato	Accoppiato	Totale				
Prima.... ...	1.09194	0.11913	1.21107	0.13081	0.109	0.108	Coniglio 1°
Durante.	0.87930	0.27626	1.555	0.15225	0.314	0.131	
Dopo.....	0.82798	0.12413	0.95211	0.09205	0.149	0.096	
Prima.... ...	1.11268	0.12317	1.2358	0.11097	0.109	0.089	Coniglio 2°
Durante.....	0.7148	0.26372	0.9788	0.17543	0.368	0.179	
Dopo.....	0.75377	0.10064	0.8544	0.09105	0.133	0.106	

ossia ponendo $=1$ i rapporti $\frac{S \text{ preformato}}{S \text{ accoppiato}}$, $\frac{S \text{ neutro}}{S \text{ acido}}$ esistenti nel periodo presperimentale abbiamo:

	S accoppiato / S. preformato	S neutro / S acido	
Prima	1	1	Coniglio 1°
Durante.....	2.88	1.21	
Dopo	1.44	0.824	
Prima	1	1	Coniglio 2°
Durante.....	3.37	2.01	
Dopo	1.22	1.19	

Da queste osservazioni si deduce che sotto l'azione del $BaCl^2$ la quantità totale dello solfo eliminato diminuisce, ma che si alterano i normali rapporti tra le varie qualità dello solfo. Difatti il rapporto tra solfo accoppiato e solfo preformato sale a quasi più del triplo e l'altro rapporto tra solfo neutro e solfo acido supera in un caso di poco il doppio.

Esaminiamo quale può essere il significato di questi resultati.

L'aumento degli eteri solforici è indice, come tutti sanno, di abnorme putrefazione intestinale, che è quanto dire di una minore utilizzazione di albumina. Difatti se dell'albumina giunge immodificata sino all'ultima porzione del tenue, ove normalmente avvengono queste putrefazioni, è chiaro che minore ne debba essere l'assorbimento. Ma non tutto lo solfo combinato si origina dalla decomposizione putrida dell'albumina. V'è indubbiamente una parte di esso che nasce al di fuori dell'intestino se, com'è dimostrato, crescono gli eteri solforici anche in animali ne' quali si pratica una energica disinfezione intestinale durante la somministrazione di sostanze capaci di fare aumentare l'eliminazione dell'azoto.

E siccome la sintesi degli eteri solforici avviene con ogni probabilità nel fegato e siccome anche l'accrescimento dello solfo neutro è indice di lesioni epatiche, così io credo che in gran parte si possano far risalire a questa origine comune i due fenomeni da me osservati.

Ma si deve anche considerare, come ho già accennato, che durante la somministrazione del $BaCl^2$ i due animali si nutrivano molto meno che normalmente: il che vuol dire che nella produzione dei due fenomeni deve entrare anche una decomposizione dell'albumina propria dei tessuti medesimi: difatti, se si osserva in quali malattie si abbia questo aumento dello solfo neutro, vediamo che esso si verifica sempre laddove esiste un esagerato consumo organico, il che equivale a dire, secondo le odierne teorie, laddove esiste un diminuito trasporto di ossigeno ai tessuti.

Ma una obiezione potrebbe essermi rivolta: mi si potrebbe cioè domandare come mai nei miei conigli all'aumento della eliminazione dell'azoto non corrisponda un aumento dello solfo,

perchè si sa che queste due curve d'eliminazione decorrono parallele.

Ho già in principio accennato all'antica teoria con la quale si spiegava la morte nell'avvelenamento per sali solubili di bario. Si diceva che questi uccidessero perchè, circolando, si trasformavano in solfato il quale sarebbe andato a formare emboli ed infarti nel polmone; e di qui le convulsioni asfittiche e la morte.

Il meccanismo era senza dubbio sbagliato, nè è stato mai possibile dimostrare questi infarti e queste embolie: ma che una trasformazione di una parte del cloruro in solfato avvenga, io non credo si possa negare.

Osserviamo difatti come si comporta l'eliminazione dello solfo per le feci: esso aumenta considerevolmente, mentre per le orine gli corrisponde una non lieve diminuzione: dunque per le feci si eliminano quei solfati insolubili che non possono trovare la loro via di uscita per le orine.

In tale opinione mi conforta l'esame della eliminazione del cloro.

I cloruri, come si vede dalle tavole, subiscono un lieve aumento. Si sa invece che nelle profonde scomposizioni dei tessuti del corpo, si osserva deficiente eliminazione legata ad una maggiore eliminazione dell'azoto. Nel caso presente io sono d'avviso che questo lieve aumento dei cloruri sia da riferire alla trasformazione di parte del sale iniettato: se questa trasformazione in realtà avviene, se è vero che del cloro si metta in libertà, è chiaro che nelle orine accanto alla diminuzione dei solfati si debba notare l'aumento dei cloruri.

E che ciò sia, me lo dimostra anche un fatto che cito per ultimo.

In tutti e due i conigli osservai la comparsa di una lieve traccia di albumina nelle orine: in un caso comparve tre giorni dopo che si erano cessate le iniezioni: nell'altro caso cinque giorni dopo. Sottoposi allora un altro coniglio ad iniezioni; e anche nelle urine di esso, quattro giorni dopo la cessazione delle iniezioni rinvenni traccia di albumina.

Quale significato può avere questa lieve e transitoria albuminuria?

Non altro significato che quello di una abnorme stimolazione del rene: è difatti verosimile che quei solfati che per le orine non trovano escita vadano a stimolare il rene: transitoriamente, perchè questi solfati trovano altra via di eliminazione.

Conclusione ultima di queste mie ricerche è la seguente: che io posso oggi con maggior sicurezza insistere su ciò che affermai studiando l'azione del $BaCl^2$ sul cuore, quando da varie parti si diceva un mondo di bene di questo *nuovo cardiocinetico:* io allora sostenni che « gli effetti sul cuore e sulla pressione sono già il primo indizio dell'avvelenamento ».

Oggi posso aggiungere che il cloruro di bario è un *veleno catabolico* molto grave: da evitarsi sempre, da evitarsi in special modo in ammalati di cuore.

Mentre qualche mese fa io ero un solitario nel non condividere i generali entusiasmi, oggi mi sento appoggiato dall'autorità di *Orlowsky* che sconsiglia energicamente il nuovo rimedio: e credo che altri confermeranno in avvenire i resultati delle mie modeste ricerche sperimentali.

[Dall' Istituto di Patologia Generale della R. Università di Roma diretto dal Prof. A. Bignami].

SULL' AZIONE NEGLI ANIMALI DELL' ESTRATTO DI TAENIA SAGINATA.

RICERCHE SPERIMENTALI DI VALENTINO BARNABÒ.

Per ispiegare i fenomeni morbosi oscuri ed indistinti, a carico specialmente del sistema nervoso centrale, che si hanno nella elmintiasi da *Taenia saginata,* si era ammesso che il Cestode producesse delle lesioni anatomiche nella mucosa intestinale, o che per lo meno determinasse una irritazione dei plessi nervosi dell' intestino. In seguito però si pensò piuttosto ad una intossicazione generale di tutto l' organismo, dovuta all' ingresso in circolo di sostanze venefiche speciali, prodotte dal parassita. Una tale ipotesi venne in seguito avvalorata dalla dimostrazione che *Mingazzini* fece mediante preparati microscopici, nei quali non si rivelano alterazioni della mucosa intestinale, nei punti dove le tenie aderiscono con il loro scolice, le cui ventose agiscono solamente come camere pneumatiche adesive.

Vennero pertanto iniziate delle ricerche esperimentali. *Picon* e *Ramond*, macerando la tenia inerme in una soluzione fisiologica di cloruro sodico, ottennero un prodotto dotato di considerevole potere battericida sui microbi intestinali. A risultati simili sono giunti anche in questi ultimi tempi lo *Jammes* e il *Mandoul.* Il *Messineo* inoculò in varî animali l' estratto di *Taenia saginata* e di *T. solium* fresche, estratto ottenuto col pestamento e con la tritu-

razione nell' alcool a 70°, nell'alcool assoluto, nella glicerina pura e nell' acqua. Egli praticava le inoculazioni sotto cute, e otteneva varî fenomeni nervosi, depressivi e irritativi, i quali lo condussero a concludere, tra l' altro, che negli estratti da lui fatti esisteva una sostanza tossica, da ascriversi « fra i veleni anzichè fra « i virus » (?), e che « molto probabilmente i fenomeni morbosi « provocati nell'uomo dalla presenza delle due specie di tenia « sono dovuti all'assorbimento della sostanza tossica versata da « questi parassiti nell'intestino dell' ospite ».

Il *Mingazzini* eseguì ricerche più rigorose, adoperando tenie di animali uccisi sperimentalmente in modo violento, per avere dei vermi ancora vivi e scevri da qualunque azione dovuta ad antielmintici; ed inoculando poi l'estratto in animali della stessa specie a quelli, nei quali aveva ritrovato il verme parassita. Egli preparava l' estratto col tagliuzzamento e col pestamento del verme in acqua distillata a 40°, e lo concentrava poi con l' evaporazione. Avendo ottenuto negli animali iniettati sotto cute contrazioni muscolari negli arti inoculati, paresi del treno posteriore, e anche la morte, il *Mingazzini* conclude che una sostanza tossica vi dev' essere nell' estratto da lui ottenuto, e crede anzi che essa possa « avere un' azione protettiva per i parassiti stessi contro i succhi « digestivi, che trovansi nell' intestino dell' ospitatore, impedendone « l' azione sovra gli elementi del corpo dei parassiti ».

Messineo e *Calamida* vollero evitare di lavare con acqua calda il verme per non alterare in parte le sostanze tossiche di natura chimica sconosciuta, e di tenere l' estratto alla stufa, come aveva fatto *Mingazzini*, per non favorire la moltiplicazione dei germi pervenutivi accidentalmente, « e per impedire la possibile parziale alterazione delle sostanze albuminoidi ». Perciò pensarono di fare l'estratto col pestamento della tenia in acqua distillata e in soluzione fisiologica di cloruro sodico, a temperatura dell' ambiente: di non tenere l' estratto alla stufa; e di filtrare poi con la candela *Berkefeld*. Iniettarono quindi tale estratto in varî animali nel sottocutaneo, nella giugulare, nel peritoneo, e nel cervello, ottenendo quasi sempre fenomeni morbosi, variabili d' intensità a seconda del punto d' inoculazione. Così essi credettero di confermare che « l' azione patogena delle tenie sia dovuta ad un ve-

« leno che pare eguale in tutte le specie di tenie, e che, passando « in circolo, dispiega la sua azione nociva. Se questo veleno sia un « prodotto di secrezione particolare di questi parassiti, o sia un « prodotto ultimo del ricambio materiale, non possiamo per ora « stabilire ».

Il *Calamida* ha anche studiato chimicamente l'estratto ottenuto, producendo con isvariati reagenti dei precipitati amorfi, i quali determinarono negli animali inoculati gravissimi fenomeni morbosi. Egli ha anche studiato il potere emolitico sui globuli rossi di cavia e di coniglio; il potere chemiotattico positivo dell'estratto di tenia sui leucociti eosinofili; e la proprietà di produrre la degenerazione grassa delle cellule epatiche dopo 24-48 ore (!), quand'è iniettato direttamente nel parenchima del fegato e dopo 36-48 ore quand'è inoculato in circolo.

Recentemente poi nel XV Congresso di Medicina interna, tenutosi in Genova dal 25 al 28 ottobre 1905, il prof. *Caporali*, riferendo per incarico del prof. *De Renzi* sulle anemie di origine parassitaria, disse che anche la *Taenia solium* fu accusata di produrre un'anemia perniciosa, quantunque *Litten* faccia osservare che solo il botriocefalo può causare quest'anemia; che gli estratti di tenia passano nel latte (*Gagnoni*), hanno un'azione antifermentativa (*Weinland*); e che il siero di conigli, inoculati con estratto di tenia, acquista proprietà precipitanti su questo stesso estratto.

Ora, volendo brevemente esaminare le conclusioni dei singoli Autori, rileverò che il *Messineo* spiegando i varî risultati ottenuti con le iniezioni di estratti glicerici, suppone che « i fenomeni mor« bosi in tutto o in parte possano per avventura dipendere dal« l'azione della glicerina »; mentre dopo esperienze di controllo con iniezioni di glicerina pura, non avendo avuto risultati positivi, conclude che « nella determinazione dei fenomeni morbosi suscitati « dalla iniezione degli estratti glicerici, la glicerina non ha influenza « o ha per lo meno un'azione poco significante ». Sono invece conosciuti molto bene dalla farmacologia gli effetti anche letali delle iniezioni di glicerina. Inoltre l'aver trovato troppo spesso fenomeni flogistici localizzati nel punto d'iniezione, fa dubitare che non siano state osservate rigorosamente tutte le regole dell'asepsi, aven-

dosi poi fenomeni morbosi causati da una possibile infezione. Si può anche pensare che alcuni sintomi, e specialmente quelli nervosi depressivi e irritativi, siano dovuti all'azione dei varî antielmintici, rimasti pur in minime traccie sul corpo del verme, e i cui effetti ben si conoscono dalla farmacologia sperimentale.

Alle ricerche del *Mingazzini* si può obbiettare che, in un liquido il quale per tutt'i vermi intestinali ha « caratteri ed azione costante » non può trovarsi la sostanza venefica specifica di ciascun verme. L'azione protettiva poi, che l'Autore attribuisce a questa sostanza contro i succhi digestivi dell'ospite, non occorre ammetterla, quando si sa che i succhi digestivi non ledono gli organismi viventi.

Il *Messineo* e il *Calamida* ebbero fenomeni varî a seconda del punto d'inoculazione, fino a ottenere effetti più letali dello stesso fosforo sul fegato. Ma a parte ciò, le conclusioni di tutti gli Autori che si sono finora occupati dell'argomento mi sembrano per lo meno premature. Innanzi tutto il metodo di preparazione dell'estratto non mi pare molto adatto per giungere e dei risultati esatti e scevri di notevoli cause di errore, perchè, pestando il verme appena morto, o in momenti in cui la sua vitalità è assai diminuita, si pestano insieme i varî tessuti del corpo della stessa tenia e varî organi glandolari; proglottidi immature e proglottidi mature, in cui, essendo ben diverso il grado di sviluppo, sarà pure diverso il grado di funzionalità. Si sa anche che gli estratti degli organi genitali non solo dei Cestodi, ma di molti altri Invertebrati, riescono velenosi; inoltre gli stessi tessuti del corpo del verme possono dare di per sè, se pestati, delle sostanze tossiche per gli animali, contribuendo alle cause di errore.

Facendo poi delle iniezioni nel sottocutaneo, nel peritoneo, in circolo, nel fegato e persino nel cervello, le condizioni esperimentali sono ben differenti da quelle, nelle quali la tenia esercita normalmente la sua azione nell'ospitatore. Inoltre il potere di assorbimento dell'intestino tenue è diverso da quello del sottocutaneo e del peritoneo; e così qualunque sostanza, quando è iniettata direttamente in circolo, agisce in modo differente di quando deve attraversare il filtro dell'epitelio intestinale integro. Per di più gli svariati fenomeni morbosi, notati dagli Autori negli animali inoculati, non si pos-

sono attribuire in maniera indiscutibile all'azione venefica dell'estratto, e fanno pensare piuttosto all'effetto di possibili cause di errore. A parer mio dunque, dalle esperienze, che furono fatte finora, si può soltanto concludere, che gli estratti ottenuti dagli Autori sono tossici per gli animali da esperimento, quando si praticano le iniezioni nel modo usato dagli stessi Autori; e non credo quindi risoluta completamente la questione, se in essi sia la sostanza che determina l'intossicazione nell'uomo.

Per vedere se fosse giusta questa mia opinione, ho proceduto a varie esperienze, volendo ricercare se l'estratto, ottenuto dai precitati Autori, fosse realmente tossico in condizioni esperimentali ancor più prossime a quelle che si hanno nella elmintiasi da tenia nell'uomo. Ho quindi fatto pervenire l'estratto diluito o concentrato, ma sempre eseguito col metodo di *Mingazzini* e colle modificazioni suggerite dal *Messineo* e dal *Calamida*, direttamente a contatto coll'apparato digerente degli animali, eseguendo due ordini di esperienze, dando cioè a mangiare a delle cavie l'estratto mescolato con pane e semola, evitando così ogni traumatismo; e iniettando ad altre cavie l'estratto nel lume dell'intestino tenue mediante la laparotomia. Essendo un tale estratto un « veleno », come ammettono gli Autori, se iniettato coi metodi da loro usati, era opportuno ricercare se producesse fenomeni tossici anche quando è ingerito, od è posto a contatto colla mucosa intestinale. Si può pensare che nelle cavie, le quali non sono ospiti della *Taenia saginata*, potesse un tal « veleno » non aver azione; ma *Messineo* e *Calamida* avevano già ottenuto anche in questi Roditori fenomeni tossici coll'inoculazione, nei modi da loro usati, dell'estratto di questa specie di tenia.

Ho poi anche voluto cercare se si potesse ottenere dalle proglottidi conservate in vita in un liquido indifferente, come l'acqua distillata, un prodotto del loro ricambio materiale, che si dimostrasse tossico per gli animali. Qualcosa di simile era stato tentato per gli ascaridi dal *Mingazzini*, dal *Cafiero* e dal *Cattaneo*.

Nelle mie esperienze ho eseguito l'estratto di esemplari freschi di *Taenia saginata* col metodo *Mingazzini* e colle modificazioni importate da *Messineo* e da *Calamida*. Ho avuto così un liquido

con caratteri macroscopici simili a quelli che descrive nel suo lavoro il *Mingazzini*, e vi ho notato anch' io un odore particolare e inoltre un senso di molesto prurito alle mani dopo aver maneggiato nel pestamento il verme. Esaminando al microscopio il liquido, dopo la ripetuta filtrazione, ho notato altresì dei cristallini romboedrici, molto trasparenti, della forma di lunghi aghi, assai sottili, colle estremità acuminate, o seghettate, o smussate, isolati o raggruppati a fascetti in varia guisa, cristalli che ricordano quelli ottenuti dal *Florence* nello sperma umano. Tali cristalli a prima vista pensai potessero essere quelli di un « veleno » animale; ma siccome è facile notarli anche sul corpo e nei varî liquidi dei vermi, non credo poter concludere sulla loro specificità.

Nella tecnica della preparazione dell' estratto ho in parte abbreviato i suggerimenti degli Autori. Lavavo in acqua distillata ripetutamente le tenie e poi con soluzione fisiologica di cloruro sodico a temperatura dell'ambiente. Mettendole quindi in un fazzoletto prima bollito in acqua, le pestavo bene in un mortaio più che potevo; poi torcevo il fazzoletto contenente il verme, fino ad ottenere una informe e fine poltiglia. Filtravo inoltre il liquido, passato dal fazzoletto, con doppia carta. Trattandosi di iniezioni nell' intestino e d' introduzione col cibo per la via della bocca, non ho sterilizzato l' estratto, evitando così possibili alterazioni. Per altre esperienze ho fatto evaporare a bagno-maria (50° circa) il liquido ottenuto, ridisciogliendo poi il residuo solido in alcool e acqua distillata. Per le esperienze col liquido in cui conservavo in vita le proglottidi, mi sono servito di acqua distillata, da cui, con ricerche culturali, ho isolato, dopo la permanenza delle proglottidi stesse, il *Bacillus fluorescens liquefaciens* e uno stafilococco aureo, come aveva ottenuto già il *Cattaneo* nelle sue ricerche sugli Ascaridi.

* * *

E veniamo ai risultati delle mie esperienze. Ebbi gli esemplari di *Taenia saginata* interi, fornitimi gentilmente dal farmacista *Amici* di Roma, emessi da 7 persone che avevano presentato notevoli disturbi a carico specialmente del sistema nervoso centrale.

1ª Serie di esperienze.

Fatto l'estratto delle tenie, v'imbevo della mollica di pane fresco, e vi mescolo dell'erba e della semola. Questo pastone lo do poi a mangiare a tre cavie, le quali in vita non hanno presentato mai alcun disturbo, e alla sezione si sono dimostrate perfettamente normali in tutti i visceri. Gli animali non hanno mostrato alcuna riluttanza a mangiare spontaneamente il pastone.

2ª Serie di esperienze.

Per evitare la possibilità di un'alterazione dell'estratto di tenia per parte dei succhi gastrici, inietto l'estratto direttamente nel lume di un'ansa dell'intestino tenue mediante laparotomia. Ho eseguito innanzi tutto su due cavie l'operazione, lasciando integra la mucosa intestinale. Gli animali sopportano bene l'operazione (altri due animali morirono per cause incidentali), e in vita non dimostrano alcun fenomeno morboso, come pure sono normali all'autopsia.

In altre due cavie prima di iniettare l'estratto ho voluto ulcerare la mucosa intestinale con soluzioni diluite di potassa, coll'intenzione di agevolare l'assorbimento dell'estratto. Però in un animale la soluzione di potassa non ha risposto allo scopo, e ho avuto gli stessi risultati negativi che coll'inoculazione dell'estratto a mucosa integra; in un altro invece la potassa ha prodotto tali lesioni, da determinare di per sò la morte per una diffusa enteroperitonite, senza che fosse possibile scindere gli effetti di tale causticazione da quelli dell'estratto.

Le dosi delle inoculazioni naturalmente variavano a seconda del peso dell'animale da esperimento.

3ª Serie di esperienze.

Varie proglottidi mature di *Taenia saginata*, emesse spontaneamente da un malato, sono tenute per due giorni nell'acqua

distillata, cercando di mantenerle più che si può in vita, al termostato (37°). Quando si tolgono non si contraggono più. Inietto l'acqua nel peritoneo o nel sottocutaneo di due cavie, non ottenendo alcun fenomeno in vita, e alcuna reazione locale o generale riscontrabile alla autopsia.

4ª Serie di esperienze.

Fatto l'estratto delle tenie, lo fo evaporare lentamente a bagno-maria (circa 50°), fino ad ottenere un residuo solidificato, di colorito giallo-bruno, resistente e compatto. Disciolgo a caldo in alcool e acqua distillata questo residuo, ottenendo un liquido bastantemente concentrato per fare delle iniezioni. In una cavia lo inietto nell'intestino tenue mediante laparotomia; in un'altra lo do a mangiare col solito pastone. Però tutti e due gli animali non hanno dimostrato in vita alcun fenomeno morboso e alla sezione erano normali.

* * *

Dai risultati delle mie esperienze si possono dedurre le seguenti conclusioni:

I. L'estratto di *Taenia saginata* eseguito col metodo di *Mingazzini* e colle modificazioni di *Messineo* e *Calamida* non produce sulle cavie, quando è ingerito col cibo, nessun fenomeno tossico. Si potrebbe pensare che l'acidità del succo gastrico neutralizzasse le sostanze tossiche di natura ancora sconosciuta; ma i risultati della seconda serie di esperienze, escludono questa obbiezione.

II. L'estratto ottenuto dal *Mingazzini* o non è assorbito dalla mucosa intestinale integra, o non riesce tossico *per le cavie* per questa via e in simili condizioni. Non saprei dire con precisione cosa succeda quando la mucosa è alterata; ma, lasciando integra la mucosa stessa, le condizioni dell'esperimento riproducono nel miglior modo possibile quelle in cui si ha la elmintiasi da tenia, perchè questo verme non produce alcuna alterazione sulla mucosa, come dimostrò *Mingazzini*. Quindi il dubbio che nell'estratto di

tenia non vi sia contenuta realmente quella sostanza tossica che, prodotta dal verme parassita in vita, sarebbe causa di una intossicazione per l'organismo umano.

III. Questo stesso estratto si dimostra anche innocuo allo stato di concentrazione da me ottenuto nella quarta serie di esperienze, tanto quando è dato a mangiare, quanto quando è inoculato direttamente nell'intestino integro delle cavie.

IV. Risultati negativi si hanno pure colle inoculazioni dell'acqua in cui hanno vissuto proglottidi di tenia per un certo tempo. E ciò fa riflettere che è difficile anche l'avere sperimentalmente dei prodotti di ricambio materiale, simili a quelli che si suppone produca il verme, che si trova parassita nell'intestino umano.

Roma, Novembre 1905.

Bibliografia.

Per la compilazione delle presenti ricerche ho consultato molti lavori, sia sull' azione delle tenie, sia sulla sintomatologia a cui dànno luogo, sia anche su ricerche esperimentali eseguite per altri Elminti intestinali. Ma per brevità io qui mi limito ad indicare quelle specialissime sugli estratti di tenie, e che si riferiscono alle citazioni fatte in questo lavoro.

CAFIERO, Contributo alla dottrina dell' intossicazione da elmintiasi. (Nuova rivista clinico-terapeutica, 1899).

CALAMIDA D., Ulteriori ricerche sul veleno delle tenie. (Giornale dell'Accademia Medica, Torino, 1901).

—— Weitere Untersuchungen über das Gift der Tänien. (Centralbl. für Bakteriologie u. Parasitenkunde, Bd. XXX).

CAPORALI, Policlinico, sez. pratica, fasc. 45, 1905.

CATTANEO, Tossicità degli ascaridi. (Riforma Medica, 1903).

MESSINEO, Sul veleno contenuto in alcune tenie dell' uomo. (Atti dell'Accad. Gioenia, Catania, 1901).

MESSINEO e CALAMIDA, Sul veleno delle tenie. (Giornale della R. Accademia di Medicina, Torino, 1901).

—— Ueber das Gift der Tänien. (Centralbl. für Bakteriologie u. Parasitenkunde, Bd. XXX).

MINGAZZINI P., Ricerche sul veleno degli elminti intestinali. (Rass. internaz. di Medicina moderna, Catania, 1901).

—— Sul modo col quale le tenie aderiscono alla mucosa intestinale. (Bollett. dell'Accad. Gioenia, 1898).

—— Zoologia Medica, Roma, 1898.

PICON e RAMOND, Comptes rendus de la Soc. de Biologie, Paris, 1899.

JAMMES et MANDOUL, Sur la biologie des Cestodes. (Semaine médicale, 1905; Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk., 1906).

[Dall' Istituto di Patologia Generale della R. Università di Napoli
diretto dal prof. G. Galeotti].

SULLA FUNZIONE DEI MUSCOLI DEGENERATI.

V^a Comunicazione. (Azione della corrente galvanica).

Dott. GUIDO GUERRINI
LIBERO DOCENTE IN PATOLOGIA GENERALE.

La stimolazione elettrica del muscolo (*corrente faradica-corrente galvanica*) oltre che un valore teoretico, fisiologico e fisiopatologico, ha un considerevole valore pratico come elemento semeiologico. È noto, ad esempio, la importanza grande che ha, o che almeno parrebbe avere, la *reazione degenerativa*, nonostante qualche disaccordo nell' interpretarne il meccanismo.

Lo stato fisico e biologico in cui un muscolo si trova mentre è attraversato da una corrente è, tuttavia, interamente ignorato. Ma certo è che la conduttività elettrica dei muscoli varia col variare delle condizioni del muscolo e che in dipendenza della struttura del muscolo e delle membrane di differente permeabilità che esso contiene, si stabiliscono durante il passaggio di una corrente veri fenomeni di polarizzazione interna che furono studiati per primo dal *Du Bois Reymond*.

Come questi fenomeni influiscano sulla eccitabilità e sulla contrattilità del muscolo, che sono i fatti che ora prendo in esame, non è ancora conosciuto. Perciò mi sono limitato a considerare questi tre elementi: la direzione della corrente, la così detta *formula* della reazione, le mutazioni di eccitabilità nei due tratti elettrotonici.

Ho studiato comparativamente il fenomeno nei muscoli normali e nei muscoli in degenerazione grassa.

Ho usato il muscolo sartorio e curarizzato sempre le rane.

Per provocare la degenerazione ho usato le solite istillazioni di soluzione di *Ph.* nel sacco dorsale.

Riassumo dalle ricerche:

* * *

A. *Direzione della corrente.* — Per la influenza che possa avere la direzione della corrente valgono per il muscolo le stesse norme che per il nervo. L'influenza della direzione della corrente fu stabilita per la prima volta dallo *Pfaff* (1793). Poi, confermata dal *Ritter* (1798, 1805), dal *Nobili* (1829), dall'*Heidenhein* (1857), dal *Bernard,* dallo *Chaureau*, dal *Pflüger.*

È nota a questo proposito la legge del *Pflüger* che si può riassumere come segue:

a) *corrente ascendente*, intensità debole (reazione di *chiusura*); intensità media (reazione di *chiusura* e di *apertura*); intensità forte (reazione di *apertura*).

b) *corrente discendente*, intensità debole (reazione di *chiusura*); intensità media (reazione di *chiusura* e di *apertura*); intensità forte (reazione di *chiusura*).

La legge del *Pflüger* è ammessa dai più. Qualche diversità di vedute è solamente per le correnti più deboli. Mentre i più ritengono che la prima contrazione per le correnti più deboli sia: *chiusura*, *ascendente*, il *Regnauld* e il *Wundt* ritengono che la prima reazione sia: *chiusura*, *discendente*. Le divergenze fra gli osservatori dipendono probabilmente da diverse intensità di stimolo e da diversi gradi di eccitabilità.

A spiegare la legge del *Pflüger* sono state formulate numerose ipotesi. Non posso entrare nell'argomento per ragione di brevità. Noto soltanto che recentemente il *Dutto* ha osservato che si può avere inversione della legge del *Pflüger* (corrente forte: reazione: *chiusura*, *ascendente* e *apertura*, *discendente*) quando fra gli elettrodi, abbastanza vicini, sia interposto accidentalmente uno strato

capillare di soluzione fisiologica, di acqua acidulata o di acqua distillata.

Nelle mie esperienze operavo nella maniera che segue: in un medesimo circuito erano chiusi: un accumulatore, un galvanometro, una resistenza mobile, un tasto interruttore, un commutatore e due elettrodi impolarizzabili modello *D' Arsonval*.

Isolato il muscolo sartorio di una rana preventivamente curarizzata lo disponevo orizzontalmente fissandone un estremo (*estremo distale*) ad una pinza e l'altro estremo (*estremo prossimale*) ad una leva miografica (*Corino*).

Allo stesso punto di attacco del muscolo era poi attaccato un filo, accavallato sopra una ruota e caricato di 2 grammi.

La punta della penna rispondeva al tamburo di un chimografo disposto anch' esso orizzontalmente. La distanza fra gli elettrodi era sempre di 8 mm.

Tolgo dal protocollo delle esperienze:

I. *Rane normali.* — *Rana I*, femmina, peso gr. 28, muscolo sartorio destro, lunghezza mm. 32.

Rana II, femmina, peso gr. 27, sartorio sinistro, lunghezza mm. 30.

Rana III, maschio, peso gr. 25, sartorio destro, lunghezza mm. 28.

Rana IV, femmina, peso gr. 28, sartorio sinistro, lunghezza mm. 31.

Rana V, femmina, peso gr. 27, sartorio destro, lunghezza mm. 30.

Riassunto dei resultati.

TABELLA I.

Esperimento		Galvanometro	corr. ascendente	corr. discendente
			reazione di:	
I	1	2	ch.	—
»	2	4	ch.	ch.
»	3	6	ch. ap.	ch. ap.
»	4	8	ch. ap.	ch. ap.
»	5	10	ap.	ch.
»	6	12	ap.	ch.
II	1	2	ch.	ch.
»	2	3	ch.	ch.
»	3	5	ch. ap.	ch. ap.
»	4	6	ch. ap.	ch. ap.
»	5	8	ap.	ch.
»	6	10	ap.	ch.
III	1	2	ch.	—
»	2	3	ch.	ch.
»	3	5	ch. ap.	ch. ap.
»	4	5	ch. ap.	ch. ap.
»	5	6	ap.	ch. ap.
»	6	8	ap.	ch.
IV	1	2	ch.	ch.
»	2	4	ch.	ch. ap.
»	3	5	ch. ap.	ch. ap.
»	4	6	ch. ap.	ch. ap.
»	5	8	ch. ap.	ch.
»	6	10	ap.	ch.
V	1	2	ch.	ch.
»	2	4	ch.	ch.
»	3	6	ch. ap.	ch. ap.
»	4	8	ch. ap.	ch. ap.
»	5	10	ch. ap.	ch.
»	6	12	ap.	ch.

II. *Rane con muscoli in degenerazione grassa.* — Condizioni sperimentali come in I.

Rana VI, femmina, peso gr. 28, sartorio sinistro, lunghezza in mm. 31. (Quantità totale di Ph. inoculata gr. 0,003).

Rana VII, femmina, peso gr. 27, sartorio destro, lunghezza mm. 30. (Quantità di Ph., c. s., gr. 0,003).

Rana VIII, femmina, peso gr. 28, sartorio sinistro, lunghezza mm. 31. (Quantità di Ph. c. s. gr. 0,003).

Rana IX, maschio, peso gr. 25, sartorio destro, lunghezza mm. 26. (Quantità di Ph. c. s. gr. 0.004).

Riassunto delle osservazioni.

TABELLA II.

Esperimento		Galvanometro	corr. ascendente	corr. discendente
			reazione di:	
VI	1	4	ap.	—
»	2	4	ch.	ch.
»	3	5	ch. ap.	ap.
»	4	6	ch. contrattura	ch. ap.
»	5	7	ch. contrattura	ch. contrattura
»	6	9	ch.	ch.
VII	1	4	ap.	ch.
»	2	4	ap.	ap.
»	3	6	ap.	ch. ap.
»	4	8	—	ch. ap.
»	5	10	ch.	ap.
»	6	12	ap.	ap.
VIII	1	3	—	ap.
»	2	4	ch.	ap.
»	3	6	ch. ap.	ch. ap.
»	4	8	ch. contrattura	—
»	5	9	ch. contrattura	ap.
»	6	10	ap.	ap.
IX	1	4	ch.	ap.
»	2	4	ap.	ap.
»	3	5	—	ch. ap.
»	4	5	ch. contrattura	—
»	5	6	ch.	ap.
»	6	9	ch.	ap.

Dal che appare evidentemente:

I. Che i muscoli normali, salvo lievi eccezioni, seguono bene la legge del *Pflüger*.

II. Che dei muscoli degenerati alcuni seguono la legge del *Pflüger*, altri presentano *inversione della formula;* altri presentano lacune transitorie di eccitabilità rispettivamente alla *chiusura*, all' *apertura* o all' *apertura* e alla *chiusura* insieme.

III. Che alcuni muscoli in degenerazione grassa possono cadere in *contrattura* per azione di uno stimolo che per i muscoli normali non è capace di questo effetto.

IV. Che, per converso, i muscoli in degenerazione grassa hanno un minor grado di eccitabilità.

* * *

B. *Formula di contrazione.* — Quando un muscolo normale è attraversato da una corrente costante, si produce, come è noto, una contrazione alla *chiusura* e una contrazione all' *apertura*. La contrazione alla *chiusura* è più forte che quella all' *apertura*. Se lo stimolo non è forte la contrazione all' *apertura* può mancare completamente.

È nota la *legge delle azioni polari* (legge del *Pflüger* e del *Chauveau*) per cui la *chiusura* dà uno stimolo al *catodo* e l' *apertura* dà uno stimolo all' *anodo*. Questa legge, formulata per i nervi può valere anche per i muscoli. Il *Wundt*, l' *Engelmann*, il *v. Bezoldt*, il *Vulpian*, lo *Schiff* lo mostrarono in diverse maniere: e ad esse è stato attribuito un grande valore semeiologico in quanto parve che la *inversione della formula* (*reazione degenerativa*. [*R.D.*]) fosse il sintoma costante di una alterata funzionalità muscolare (*Erb*).

Ora, all' *inversione della formula* non si attribuisce più come per l' addietro tanto valore semeiotico (*Doumer*). Anzi, per alcuni (*May*, *Wiener*, ecc.) la *inversione della formula* sarebbe un fenomeno soltanto apparente.

Frequente nelle lesioni degenerative del muscolo, la *inversione della formula* si può riscontrare: per sezione del nervo (*Abelous*, *Cluzet*), per azione di certi veleni (*Cluzet*), nella morte generale

(*Babinski*) e in molte altre condizioni, patologiche o sperimentali. Perciò mi è parso interessante ricercare anche il fenomeno nei muscoli in degenerazione granulo-grassa.

L' *Engelmann* per dimostrare l' esistenza della *legge delle azioni polari* operava in questo modo: sopra un muscolo sartorio di rana, sospeso in modo verticale, faceva passare una corrente, all'estremo superiore. Alla *chiusura* il muscolo si sposta al *catodo*, all'*apertura* si sposta all'*anodo*. Tagliando il muscolo fino agli elettrodi e mantenendone isolati i monconi, alla *chiusura* si contrae quello con la base al *catodo*, all'*apertura* si contrae l'altro con la base all'*anodo*.

L' *Hering* ha usato un' altra disposizione ed è quella che anch' io ho seguìto.

La disposizione del circuito (accumulatore, resistenza, galvanometro, interruttore, commutatore) era la medesima adoperata nelle ricerche precedenti (A). Il muscolo sartorio tolto dalla rana preventivamente curarizzata era disposto orizzontalmente e fissato nella metà ad una piccola pinza di contenzione. I due capi liberi del muscolo erano connessi ciascuno a un filo, in connessione con una penna, accavallato sopra una ruota e caricato di 1 gr.

A ciascuna metà così preparata del muscolo rispondeva un elettrode. La distanza fra i due elettrodi era mantenuta la stessa (8 mm.) per ogni esperienza. Usando stimoli non eccessivamente forti si può studiare in tal maniera come si comportino le *azioni polari*. Tolgo dal protocollo delle esperienze:

I. *Muscoli di rane normali.* — *Rana X*, femmina, peso gr. 28, muscolo sartorio destro, lunghezza mm. 30.

Rana XI, femmina, peso gr. 27, sartorio sinistro, lunghezza mm. 29.

Rana XII, maschio, peso gr. 23, sartorio destro, lunghezza mm. 27.

Rana XIII, femmina, peso gr. 28, sartorio sinistro, lunghezza mm. 31.

Riassunto degli esperimenti.

TABELLA III.

Esperimento		Galvanometro	Metà all' anodo reazione di	Metà al catodo reazione di
X	1	3	—	ch.
»	2	4	ap.	ch.
»	3	5	ap.	ch.
XI	1	3	ap.	ch.
»	2	4	ap.	ch.
»	3	5	ap.	ch.
XII	1	4	—	ch.
»	2	4	ap.	ch.
»	3	5	ap.	ch.
XII	1	3	ap.	ch.
»	2	4	ap.	ch.
»	3	3	ap.	ch.

II. *Muscoli in degenerazione grassa,* condizioni sperimentali c. s.

Rana XIV, femmina, peso gr. 28, sartorio destro, lunghezza mm. 31. (Quantità totale di Ph. istillata: gr. 0,003).

Rana XV, femmina, peso gr. 27, sartorio sinistro, lunghezza mm. 30. (Quantità totale di Ph. c. s. 0,002).

Rana XVI, maschio, peso gr. 25, sartorio destro, lunghezza mm. 28. (Quantità totale di Ph. c. s. 0,003).

Rana XVII, femmina, peso gr. 28, sartorio sinistro lunghezza mm. 30. (Quantità totale di Ph. c. s. 0,0022).

Rana XVIII, femmina, peso gr. 27, sartorio destro, lunghezza mm. 30. (Quantità totale di Ph. c. s. 0,003).

Rana XIX, maschio, peso gr. 25, sartorio sinistro, lunghezza mm. 26. (Quantità totale di Ph. c. s. 0,0015).

Riassunto delle osservazioni.

TABELLA IV.

Esperimento		Galvanometro	Metà all' anodo	Metà al catodo
			reazione di	
XIV	1	4	—	ch.
»	2	5	—	—
»	3	6	ch.	ap.
XV	1	4	ch.	ap.
»	2	6	ch.	—
»	3	8	ch.	ap.
XVI	1	4	ch.	ap.
»	2	5	—	ap.
»	3	8	ch.	ap.
XVII	1	5	ap.	ch.
»	2	5	—	—
»	3	6	—	ap.
XVIII	1	5	ch.	ap.
»	2	6	ap.	ch.
»	3	8	ch.	ap.
XIX	1	5	ch.	ap.
»	2	6	—	—
»	3	9	—	ap.

Dal che appare dunque:

I. Che i muscoli normali seguono la *legge delle azioni polari.*

II. Che dei muscoli in degenerazione grassa alcuni seguono la *legge delle azioni polari;* altri presentano inversione della formula; altri presentano lacune transitorie di eccitabilità, al *catodo*, all'*anodo*, o al *catodo* e all'*anodo* insieme.

* * *

C. *Eccitabilità ed elettrotono.* — I fatti visti in A e in B si riconnettono alla lor volta con la questione dell'*elettrotono.* Osservato prima nel nervo, poi, dal nervo allargato al muscolo, il fenomeno dell'*elettrotono* ha importanza nel caso presente per i suoi rapporti con l'eccitabilità.

È noto che anche il muscolo quando sia percorso da un certo grado di corrente costante diminuisce in eccitabilità all'*anodo* (*anelettrotono*) ed aumenta in eccitabilità al *catodo* (*catelettrotono*). Le modificazioni possono estendersi per un certo tratto al di là dei poli. Nella regione intrapolare è un punto (*punto indifferente*) nel quale non esistono mutazioni rispetto al grado di eccitabilità primitiva. Questo *punto indifferente* è vicino all'*anodo* per le correnti deboli, vicino al *catodo* per le correnti forti. Le mutazioni di eccitabilità sono maggiori vicino ai poli. Il *catelettrotono* si produce subito dopo la *chiusura* ed aumenta rapidamente. Poi, diminuisce lentamente in estensione ed intensità. L'*anelettrotono* si sviluppa più lento.

Se la forza della corrente aumenta, i cambiamenti di eccitabilità aumentano anch'essi sino ad un massimo al di là del quale: prima decrescono, poi, scompaiono; poi, ricompaiono in senso inverso.

Interrotta l'azione polarizzante, l'eccitabilità torna al punto di prima attraversando una fase inversa. Cioè: aumento di eccitabilità all'*anodo* (*modificazione positiva* del *Pflüger*) e diminuzione di eccitabilità al *catodo* (*modificazione negativa* del *Pflüger*). La *modificazione positiva* si esaurisce a poco a poco. La *modificazione negativa* si esaurisce rapidamente e rimane solamente un aumento di eccitabilità.

Questa *legge dell'elettrotono* del *Pflüger* non è ammessa senza discussione anche per quanto riguarda il nervo. Son note a questo proposito le osservazioni del *Werigo*, del *Zanietowsky*, dell'*Her-*

mann, dello *Tschitschkin*. Molti hanno osservato anche nei muscoli l'inversione dell'*elettrotono* (*Erb*, *Ziemssen*, *Weis*, *Cluzet*, *Dutto*, ecc.).

Senza entrare, di proposito, nel più intimo della questione mi sono limitato solamente a questo: ad osservare come si comporti l'eccitabilità alla corrente faradica nei due tratti elettrotonici di un muscolo polarizzato, prendendo il caso di una corrente debole ed il caso di una corrente forte.

La disposizione sperimentale era la medesima usata in A. Un secondo circuito a corrente indotta chiudeva un tasto interruttore, un accumulatore ed una slitta. Dal rocchetto secondario, partivano i fili degli eccitatori. Gli elettrodi impolarizzabili del *D' Arsonval* erano a distanza di 20 mm. La distanza fra gli elettrodi del circuito a corrente indotta fu costantemente di 2 mm. La prova del *tratto elettrotonico* fu fatta a 4 mm. dall'elettrode.

Riassumo dai protocolli:

I. *Esperimenti sui muscoli di rane normali.* — *Rana XX*, femmina, peso gr. 28, sartorio sinistro, lunghezza mm. 30.

Rana XXI, femmina, peso gr. 27, sartorio sinistro, lunghezza mm. 28.

Rana XXII, maschio, peso gr. 25, sartorio destro, lunghezza mm. 26.

Rana XXIII, femmina, peso gr. 28, sartorio sinistro, lunghezza mm. 30.

Rana XXIV, femmina, peso gr. 28, sartorio destro, lunghezza mm. 29.

Riassunto delle misure.

TABELLA V.

Esperimento		Galvanometro	Soglia dell'eccitazione faradica	
			Tratto anelettrotonico	Tratto catelettrotonico
XX	1	2	8.4	12.8
»	2	4	5.2	13.2
»	3	6	17.8	6.5
»	4	8	18.2	6.3
XXI	1	2	7.5	12.1
»	2	4	6.4	12.8
»	3	7	18.5	6.8
»	4	9	19	6.2
XXII	1	3	6.8	14.5
»	2	4	7 2	15.1
»	3	5	18.3	7.4
»	4	6	19.2	6.9
XXIII	1	3	8.2	13
»	2	4	8.5	12.5
»	3	6	14.4	7
»	4	8	15	6.4
XXIV	1	3	7	12
»	2	5	7.9	11.4
»	3	7	11.3	6
»	4	9	11.9	4.5

II. *Esperimenti sui muscoli in degenerazione grassa.* — *Rana XXV*, femmina, peso gr. 28, sartorio destro, lunghezza mm. 31. (Quantità totale di Ph. istill. 0,0012).

Rana XXVI, femmina, peso gr. 26, sartorio sinistro, lunghezza mm. 30. (Quantità totale di Ph. c. s. gr. 0.003).

Rana XXVII, femmina, peso gr. 27, sartorio destro, lunghezza mm. 30. (Quantità totale di Ph. c. s. gr. 0,002).

Rana XXVIII, maschio, peso gr. 23, sartorio sinistro, lunghezza mm. 28. (Quantità totale di Ph. c. s. gr. 0,0016).

Rana XXIX, femmina, peso gr. 28, sartorio destro, lunghezza mm. 29. (Quantità totale di Ph. c. s. gr. 0,003).

Rana XXX, maschio, peso gr. 25, sartorio sinistro, lunghezza mm. 26. (Quantità totale di Ph. c. s. gr. 0,003).

Riassunto dei resultati.

TABELLA VI.

Esperimento		Galvanometro	Soglia dell'eccitazione faradica	
			Tratto anelettrotonico	Tratto catelettrotonico
XXV	1	5	3.4	8.7
»	2	6	3.8	9.1
»	3	8	10.5	2.8
»	4	9	10.9	2.1
XXVI	1	3	10.5	2.8
»	2	4	10.8	2.3
»	3	9	3.3	8.5
»	4	10	3.3	9.1
XXVII	1	4	3.5	7.5
»	2	5	3	8.2
»	3	8	9.4	3.1
»	4	10	10.1	2.6
XXVIII	1	4	3.3	—
»	2	4	—	8.5
»	3	8	10.8	—
»	4	11	—	2.5

Segue TABELLA VI.

Esperimento		Galvonometro	Soglia dell' eccitazione faradica	
			Tratto anelettrotonico	Tratto catelettrotonico
XXIX	1	4	11.5	2.7
»	2	5	11.5	2.2
»	3	9	3.5	8.7
»	4	10	4.1	8.9
XXX	1	3	10.2	2.5
»	2	5	—	—
»	3	8	3.5	—
»	4	10	—	9.9

Dal che è possibile la conclusione:

I. Che i muscoli normali seguono la *legge dell' elettrotono* del *Pflüger*.

II. Che dei muscoli degenerati alcuni seguono la *legge dell' elettrotono;* altri presentano un' inversione della legge; altri presentano lacune transitorie di eccitabilità.

III. Che la eccitabilità è nei muscoli degenerati sempre più bassa che nei normali per ambedue i *tratti elettrotonici*.

* * *

Questi, in succinto, i fatti osservati.

E senza che occorra l'analisi singola e la critica di ciascuno, è evidente che essi sono l' indice di mutazioni nelle proprietà *badmotrope* e nelle proprietà *dromotrope* della fibra muscolare. La *inversione della formula* negli esperimenti a corrente alternata, nella *legge delle azioni polari*, nella *legge dell' elettrotono* e le oscillazioni, le lacune, la diminuzione di eccitabilità non possono essere interpretate altrimenti.

Esse confermano, per tanto, anche nel campo della corrente galvanica, i fenomeni già osservati da me precedentemente con la corrente faradica.

E gli uni e gli altri possono essere spiegati con certe lesioni della fibrilla, da me osservate ed ora in corso di stampa.

Per non ripetere cose già dette rimando, senz'altro, alle conclusioni di esse.

Soltanto mi fermo su un altro fenomeno, visto già in ricerche precedenti, usando per stimolo la corrente faradica, e che potrebbe avere un argomento in appoggio dai risultati sopra riassunti: voglio dire la facilità onde il muscolo in degenerazione grassa può cadere in *contrattura*. Il fatto che nei muscoli in degenerazione grassa le fibrille sono alterate e il sarcoplasma è quasi intatto, che è alterata la contrattilità e che è facile la *contrattura* potrebbe essere una prova della dissociazione funzionale tra le fibrille e il sarcoplasma.

Del che recentemente la *Ioteyko* ha supposto un'altra prova nella R. D.: I muscoli lisci, ricchi in sarcoplasma, presentano la reazione caratteristica dei protoplasmi non differenziati (contrazione all'*anodo* alla *chiusura* — *inversione della formula*). I muscoli striati ricchi in fibrille e, invece, poveri di sarcoplasma reagiscono più vivacemente alla *chiusura* della corrente al *catodo*.

I muscoli striati in degenerazione per avvenuta lesione del nervo perdono la striatura trasversale e si arricchiscono in sarcoplasma. La R. D. sarebbe pertanto un ritorno del muscolo ad uno stato morfologico, e conseguentemente funzionale, di protoplasma meno differenziato.

Ora nei muscoli degenerati avviene evidentemente qualcosa di simile. Le fibrille sono alterate e il sarcoplasma è quasi intatto.

I reperti delle mie esperienze concorderebbero, dunque, come fatto, con le vedute della *Ioteyko*. Ma potrebbero anche essere, come ho detto sopra, un argomento favorevole all'ipotesi fisiologica della *dissociazione funzionale*.

Bibliografia.

BIEDERMANN, Beiträge zur allgem. Nerven und Muskelphysiologie. (Sitzungsb. d. wiener Akad., XCI).

CHAUVEAU, Theorie des effets physiologiques de l'electricité. (Journ. de Physiol., 1859-1860).

CLUZET, Recherches expérimentales sur quelques faits d'électrodiagnostic. (Annales d'électrobiologie, 1901).

DOUMER, Sur la valeur séméiologique des réactions anormales des muscles et des nerfs. (Congr. de Neurologie de Bruxelles, 1897).

DU BOIS REYMOND, Gesammelte Abhandlungen, I, II, V.

ERB, Zur pathol. Anat. periph. Paralysen. (Deutsches Arch. für klin. Med., IV, 1868).

FICK, Beiträge zur vergleichende Physiologie der irritabl. Substanzen. Braunschweig, 1863.

GESSLER, Die motorische Endplatte und ihre Bedeutung für die periph. Lähmung, 1885.

GUERRINI, Sulla funzione dei muscoli degenerati. Comunicazioni I, II, III, IV. (Lo Sperimentale, 1905-1906).

HERING, Beiträge zur allgem. Nerven und Muskelphysiol. (Sitzungsber. d. wiener Akad., LXXIX-LXXXVII).

HILLEL IOFÉ, Recherches physiologiques sur l'action polaire des courants électriques. (Thèse inaug. Genève, 1889).

JOTEYKO, Méchanisme physiologique de la réaction de dégénerescence des muscles. (Bull. Acad. roy. de Médecine, XVII, 12).

VON BEZOLD, Untersuchungen ueber die elektr. Erregung der Nerven und Muskeln, 1861.

[Dall'Istituto di Patologia Generale della R. Università di Palermo diretto dal Prof. A. Trambusti].

CONTRIBUTO ALLA PATOGENESI DELL'ANEMIA PERNICIOSA PROGRESSIVA

pel Dott. G. DONZELLO, assistente.

(Con 1 tavola).

Le teorie messesi avanti per spiegare la patogenesi dell'anemia perniciosa progressiva sono abbastanza numerose. Esse principalmente hanno per base le lesioni anatomo-patologiche che si sono ritenute come specifiche o predominanti nel quadro morboso di questa malattia. Ora siccome tra le alterazioni anatomiche riscontrate, quelle del tubo gastro-enterico sono le più frequenti, tale frequenza è servita come punto di partenza per formulare varie interpretazioni patogenetiche. Così il *Wiltscher* fin dal 1893 emise l'ipotesi che tale affezione fosse il prodotto di un'auto-intossicazione del tubo intestinale dovuta all'assorbimento di ptomaine in esso formatesi e capaci, entrando in circolo, di alterare la crasi sanguigna.

In seguito l'*Hunter* ha emesso l'opinione che l'anemia perniciosa sia dovuta ad una distruzione eccessiva del sangue determinata da sostanze estranee introdotte in circolo dall'assorbimento intestinale, e più tardi ha ancora meglio specificato che la distruzione dei globuli rossi nell'anemia perniciosa è dovuta all'assorbimento di tossine del tubo intestinale in cui si svolgerebbero processi infettivi secondarî a gravi alterazioni della cavità orale.

Egli difatti potò estrarre dalle urine dei suoi infermi delle ptomaine le quali avevano la proprietà di determinare alterazioni ematiche.

Moltissimi autori si sono appoggiati, nella interpretazione dei loro casi, su questa teoria, così il *Demateis* il quale avendo trovato prima nel 1896 e più tardi nel 1899 in due casi di anemia perniciosa, accompagnati da enterite dei microrganismi, che per i loro caratteri debbono ascriversi al genere leptotrix, ammise che questo microrganismo possa determinare l'anemia in doppia maniera, da un canto intaccando l'epitelio, dopo che il catarro intestinale ha preparato il substrato favorevole, e destando infiammazione ed essudazione, la quale ultima, otturando i vasi linfatici e chiliferi, impedirebbe l'assorbimento del chilo; e dall'altro canto mediante le tossine da esso prodotte producendo un lento intossicamento; il *Pansini*, il quale avendo riscontrato in reperti necroscopici dell'anemia perniciosa lesioni gravi nei capillari in vicinanza delle origini delle vene sovraepatiche, ne attribuì la causa a qualche virus che pel tramite della porta passasse dal tubo enterico nel fegato, e lo *Stengel* il quale per appoggiare questa teoria enterogena, insiste sui risultati curativi ottenuti coll'asepsi intestinale in parecchi suoi casi. L'*Ewald* poi, è anche lui partigiano della teoria enterogena; però egli spiega l'origine dell'anemia perniciosa, basandosi esclusivamente sull'atrofia della mucosa gastro-enterica, frequentissima in tale affezione, e nel consecutivo mancato assorbimento di materiali nutritivi che, a lungo andare, condurrebbe ad un'ananemizzazione profonda e ad un notevole e progressivo deperimento dell'organismo.

Un'altra teoria per spiegare la patogenesi dell'anemia perniciosa, caldeggiata specialmente dallo *Strümpell* è la teoria così detta *ematogena.* Tenendo conto delle alterazioni ematiche morfologiche e chimiche che costituiscono nell'anemia perniciosa la principale e più costante alterazione (*Gilbert*), si capisce come sia nata l'idea che nel sangue stesso si debba ricercare la causa che direttamente colpisce in questa affezione i globuli rossi. Col moltiplicarsi degli studî batteriologici si pensò che tale causa fosse di natura microbica-infettiva. Il sospetto venne avvalorato oltre che dalla presenza di certi dati clinici come la febbre, il tumore splenico, la degenerazione grassa del cuore, lo stato di grave abbattimento, il decorso relativamente rapido che accompagnano tale malattia, anche dalla osservazione che essa domina più in alcuni paesi

e in altri, e che, in certe località dove era prima frequente si è fatta a poco a poco sempre più rara. Oltre a ciò dalle ricerche di *Zschokke* e *Imminger* venne dimostrato, che l'anemia perniciosa dei cavalli e dei buoi, che clinicamente è simile a quella dell'uomo, ed a questi trasmissibile, è di natura infettiva e dovuta a microrganismi di forma bacillare.

Questa scoperta indusse molti osservatori ad intraprendere ricerche batteriologiche anche nell'uomo, così venne a poco a poco a stabilirsi un'altra teoria, *quella microbica* dell'anemia perniciosa.

Il *Bernheim* nel 1879 arrivò a dimostrare nel sangue di una puerpera morta di anemia perniciosa, la presenza di bacilli simili a quelli del carbonchio, presenza che però fu attribuita a invasione *post-mortem*. Dopo di lui *Aufrect*, *Frankenhäuser*, *Klebs*, *Perles*, *Petrone* trovarono dei parassiti nel sangue circolante di anemici progressivi, anzi l'ultimo di questi autori riuscì ad anemizzare due conigli, inoculando loro del sangue, tolto da un'inferma di anemia perniciosa, nel quale aveva trovato dei micrococchi. Più di recente il *Pane* ha trovato nel sangue di un ammalato di anemia perniciosa un bacillo sottilissimo che andò perduto dopo il 3° trapianto. *Fischer* e *Auller* hanno creduto di potere dimostrare in questa forma morbosa la presenza in circolo di streptococchi, *Silva*, poco dopo, in due altri casi isolò dal sangue del cuore lo stafilococco piogene albo, il *Mircoli* e il *Boxzolo* più tardi dimostrarono nel sangue circolante di ammalati anemici progressivi il bacterium del colon, *Arullani* riuscì ad isolare dal sangue di ammalati della stessa forma morbosa il micrococco tetragono e in un caso, descritto dal *Caccini*, il *Marchiafava* notò più volte forme ameboidi endo-globulari, alle quali essi annessero una importanza nella etiologia del morbo di *Biermer*.

Per spiegare poi lo stato discrasico dell'affezione si è invocato il potere emolitico posseduto dalle tossine batteriche, all'azione delle quali vogliono attribuire la genesi dei casi di anemia perniciosa in cui è stato dal sangue isolato qualche microrganismo.

Accertato in tal modo, dai sostenitori di questa teoria, che i microbi patogeni possono mediante le loro tossine provocare le alterazioni sanguigne che caratterizzano l'anemia perniciosa, restava

a studiare per quali vie essi possono penetrare nell' organismo e quindi nel sangue.

È risaputo che qualsiasi soluzione di continuo della cute e delle mucose, rappresenta, nella genesi delle varie infezioni parassitarie, la porta d' entrata dei microbi. Ora nell' anemia perniciosa non mancano alterazioni che facilitano per questa via la penetrazione dei batteri patogeni. E tra tali lesioni meritano speciale menzione quelle dell' apparato digerente, che frequentemente, come abbiamo detto, accompagnano tale malattia.

Il *Bozzolo* in un caso di anemia perniciosa aveva trovato una stomatite ulcerosa; egli giustamente ha richiamato l' attenzione sulle alterazioni boccali che si sogliono riscontrare in discrasie gravi come la *leucemia acuta* e l' *anemia perniciosa*. Queste lesioni sarebbero, secondo lui, la via di entrata dei microrganismi i quali si anniderebbero e fabbricherebbero tossine di forte potere emolitico. Tutto ciò vale anche per il tubo digerente, le cui alterazioni favoriscono l' entrata in circolo dei numerosi batteri che costituiscono la flora buccale e intestinale, come è stato dimostrato dallo *Charrin* e *Cassin* per il bacillo piocianico, dall' *Alessi* per la tossina difterica, dal *Benvenuti* per il bacillo di *Eberth*.

Tenendo conto della frequenza dell' anemia perniciosa durante il puerperio, si è ritenuta come via più facile di quella intestinale, per l'entrata dei microrganismi, quella degli organi genitali femminili, i quali durante il puerperio costituiscono una porta di entrata ed un terreno adatto per lo svilnppo dei germi patogeni. Nessuna ragione secondo costoro si oppone ad ammettere che i microbi patogeni una volta penetrati in circolo per la via dei genitali, possono, per il potere emolitico dei loro prodotti, determinare una intensa distruzione delle emazie e condurre all' anemia perniciosa progressiva.

Un altro argomento, che fa sospettare dell' origine microbica dell' anemia perniciosa, si può dedurre dal fatto che in altre forme ad essa congeneri è stata accertata questa stessa origine. Così da *Majocchi*, *Picchini*, *Clebs*, *Cardarelli*, *Bonardi*, *Gabbi*, *Rummo* e da altri sono state riscontrate varie forme di microrganismi, nella pseudo-leucemia e leucemia, dal *Mya* e *Trambusti* il micrococco tetragono nell' anemia splenica infantile, e nella stessa forma

morbosa dal succo splenico fu isolato da *Jemma* il bacterium coli. Di recente, poi, è stata sostenuta la ipotesi che nella *malaria* i plasmodi oltre i fenomeni infettivi noti, eserciterebbero per opera dei loro prodotti tossici un' azione emolitica energica la quale sarebbe causa della rapida anemia che segue i primi attacchi febbrili. Ciò che conforterebbe il concetto che ho accennato a proposito della teoria tossi-batterica dell' anemia perniciosa.

Una quarta teoria per spiegare la patogenesi dell' anemia perniciosa è la *nervosa*. Fin dal 1884 in seguito alle osservazioni del *Leichtenstein*, del *Lichtein*, del *Nonne, Bastianelli, Lenoble* ecc. si constatò un certo rapporto tra l' anemia perniciosa e le lesioni midollari più tardi confermate dalle esperienze di *Bignami* e *Dionisi*, i quali anemizzando colla piridina dei cani, sono riusciti a provocare in essi alterazioni particolari del midollo spinale, simili assai a quelle descritte dal *Minnich* in tre casi di anemia perniciosa dell' uomo. Nel 1891 poi il *Giordano* descrisse anche delle gravi alterazioni del simpatico in casi di anemia essenziale.

Un' altra teoria, la quale in questi ultimi tempi ha incontrato speciale favore per opera specialmente del *Monteverdi*, è quella dallo stesso A. designata col nome di *teoria istogena*, detta anche dell'auto-intossicazione. Secondo questa teoria si fa dipendere l' origine della malattia, dall' assorbimento di prodotti tossici derivanti dall' alterazione degli elementi dei tessuti.

Alle ricerche del *Selmi* dobbiamo la dimostrazione sperimentale del fatto che nell' organismo si può avere la produzione di sostanze nocive provenienti da sfacelo dei succhi dei tessuti o per esuberanza di quelli naturalmente prodotti. L' *Albertoni* ha confermato tali ricerche, ed egli ammette che il nostro organismo può fabbricare dei veleni i quali hanno origine da processi di esagerata e abnorme decomposizione e putrefazione sia nel tubo gastro-enterico, sia nelle cavità naturali o patologiche, sia nel parenchima o nei succhi dei tessuti.

Per darsi ragione della maniera come i prodotti provenienti dallo sfacelo dei tessuti, possano esplicare la loro azione tossica, ed in certi casi emolitica, nell' organismo fino a determinare l' anemia si è annessa grande importanza alla scoperta delle citotossine, il cui studio ha messo in chiaro l' importanza che i veleni

cellulari, elaborati dai tessuti, possono avere nella patogenesi di altre forme morbose che, come l'anemia perniciosa, sono di origine ancora oscura. Con questa teoria si è creduto di poter spiegare anche l'anemia perniciosa che si ha in certe gravidanze nelle quali mancano le alterazioni del tubo gastro-enterico e per cui non si può sostenere la dottrina enterogena dell'*Hunter*, e dove non esiste altro momento etiologico evidente all'infuori dello stato gravidico. Durante la gravidanza, essi dicono, l'organismo si trova in un periodo assai attivo di ricambio materiale, per questo si ha l'immissione in circolo di una copia non indifferente di prodotti regressivi o istolitici che riuscirebbero assai nocivi se non venissero, come d'ordinario avviene, eliminati. Quando tale eliminazione è insufficiente e quando il fegato e il rene, che, come si sa per gli studi del *Viola*, durante la gravidanza sono in istato di equilibrio funzionale instabile, non possono esercitare più la loro azione protettrice contro le sostanze tossiche che li attraversano, si ha la cosidetta *intossicazione* gravidica. Ora come si ammette che questa auto-intossicazione gravidica, agevolata anche dalla insufficiente epurazione degli emuntori, può determinare sintomi uremici, vomiti, delirî, ecc., così può anche credersi che possa determinare, nei casi in cui la crasi sanguigna è per predisposizione congenita alterabile, l'anemia perniciosa. *Clivio* poi ha emesso anche l'ipotesi, restando sempre nell'argomento, che nella gravidanza si può avere produzione di sostanze emolitiche anche dall'uovo.

Si è pure dato un serio peso a questa teoria per spiegare i casi di anemia perniciosa determinati da strapazzi fisici o patemi d'animo. *Mosso* e *Aducco* hanno emesso, infatti, l'ipotesi dell'esistenza di una *tossina da strapazzo* che sarebbe dovuta all'assorbimento di materiali incompletamente ridotti e tossici i quali si accumulerebbero nel sangue durante l'affaticamento eccessivo. Questa speciale tossina determinerebbe poi l'anemia perniciosa.

Un'ultima teoria è quella detta *mielogena*. *Wood* per il primo e poi segnatamente *Cohnheim* hanno richiamato l'attenzione sul fatto che il midollo delle ossa nell'anemia perniciosa ha quasi costantemente un colore rosso cupo analogo a quello della confettura di lampone. Perciò essi attribuirono una grande importanza per

la patogenesi del morbo di *Biermer* alle alterazioni del midollo osseo, e queste vedute sono state sostenute da numerosi autori tra i quali citiamo *Fede, Pepper*, *Sandax, Mayer*, *Escherich*, *Neumann, Salvioli, Litten*, *Foà, Ponfick*, *Orth, Van der Stricht, Crocq*. Secondo la maniera di vedere di questa numerosa schiera di Autori, l'anemia perniciosa non sarebbe che un'anemia esclusivamente miologena dovuta in un primo tempo alla diminuzione e poscia alla soppressione della funzionalità normale del midollo osseo.

* * *

Da quanto abbiamo detto, emerge chiaramente come un accordo per spiegare la patogenesi dell'anemia perniciosa può dirsi tutt'altro che raggiunto. Per tale motivo da un canto, e perchè il reperto istologico del midollo osseo apporta qualche luce alla quistione della patogenesi di tale malattia, che mi accingo a rendere di pubblica ragione lo studio del seguente caso che debbo alla gentilezza del mio Primario Prof. *Lipari*.

Di Salvo Rosa, di anni 50, da Godrano. Il padre è morto di malattia acuta, la madre pure, mentre l'inferma era piccina, e non sa precisare di quale malattia. Non ha nè fratelli, nè sorelle. Mestruata a 15 anni, le mestruazioni si mantennero sempre regolari fino all'età di 19 anni epoca in cui è andata a marito. Godette sempre buona salute; dal matrimonio ha avuto 9 parti a termine, però i suoi figli sono morti in tenera età e di malattie acute. L'attuale malattia data, secondo riferisce l'inferma, dal decembre dello scorso anno; in detta epoca senza causa apprezzabile cominciò a venirle meno l'appetito, cominciò nel contempo a lagnarsi di una straordinaria stanchezza che l'avvinceva per lavori niente affatto faticosi, contemporaneamente il colorito della pelle si faceva sempre più pallido, sicchè fu costretta di ricorrere ai consigli del medico locale. Malgrado le cure dietetiche corroboranti alle quali soltanto fu sottoposta, essa andò sempre più deperendo, sicchè nel mese di maggio si decise di ricorrere all'Ospedale dove venne ricevuta nella 2ª sezione di Medicina.

Stato presente. — Esame generale. L'ammalata appare di costituzione piuttosto robusta, ha sviluppo scheletrico regolare, pannicolo adiposo abbondante, ma floscio e sollevabile colla pelle in pieghe spesse e alte; ciò che maggiormente colpisce è il colorito della pelle di un

pallore eccezionale tendente al paglierino; pallidissime pure sono le mucose visibili, sistema ghiandolare linfatico integro, leggeri edemi ai malleoli.

La temperatura ascellare al momento dell' esame è di 37.6. Polso piccolo ritmico, un po' ineguale con 90 battute al minuto primo. Respirazioni 26 superficiali e a tipo costo-addominale.

Nulla presenta di anormale alla bocca, al laringe e negli organi dei sensi, l' ammalata risponde bene alle domande non senza provare una certa difficoltà per la straordinaria stanchezza che la coglie. Va spesso soggetta a lipotimie anche restando nella posizione orizzontale e si lagna assai di un senso di languore all' epigastrio.

Non ha tosse, non espettorato e nulla di anormale si rileva all'esame completo dell' apparecchio respiratorio.

All' esame del cuore l'urto della punta è in sito normale, l'aia cardiaca è nei limiti fisiologici; all' ascoltazione si odono toni assai deboli ma netti in tutti i focolai, dove però si percepisce abbastanza chiaro un soffio sistolico dolce che ha tutti i caratteri di un soffio anemico.

La milza non si palpa neppure infossando le dita sotto l' arco costale e alla percussióne risulta contenuta nei limiti normali; il fegato è anch' esso normale per limiti superiori, si palpa però il suo margine libero sotto gli atti inspiratori. L' esame del fondo dell' occhio dimostrò lievi emorragie retiniche.

Urine di reazione acida, di colorito giallo rossastro, di densità 1020, arrivano nelle 24 ore alla quantità media di 1400 cc. Esse non contengono nè albumina, nè glucosio, nè emoglobina, urea gr. 13,2 $^{o}/_{oo}$ (*Esbach*), gli altri principî normalmente contenuti; vi si riscontrano tracce di acetone e di urobilina.

L' esame del sangue raccolto dalla puntura di un dito prima e colla aspirazione di tre cm^3 dalla vena dell' avambraccio dopo, dà il seguente risultato:

Emoglobina gr. 5,32 $^{o}/_{o}$, 38 all' emometro del *Fleischl*. Globuli rossi 1,450,000, globuli bianchi 10,000. L' esame su preparati a fresco dimostra globuli rossi pallidi, con scarsa tendenza a disporsi a pile di monete e per rispetto alle dimensioni essi presentano modificazioni notevoli; il loro diametro in alcuni è aumentato, invece in altri è diminuito. All' esame dei preparati colorati i globuli rossi presentano alterazioni piuttosto marcate. Essi sono di dimensioni molto ineguali e si notano tutte le varietà di poichilociti, forme ellittiche in massa, a racchetta, ecc. I più deformati sono i meno ricchi in emoglobina. Non si riscontrano emazie nucleate nè parassiti di nessuna natura.

I globuli bianchi presentano la seguente formula:

Polinucleari neutrofili 53 °/₀; eosinofili 0,25 °/₀; mononucleari piccoli (linfociti) 16 °/₀; grandi 15 °/₀; medi 16 °/₀.

Esame chimico. — L'*alcalinità* è abbassata, la *densità* saggiata col metodo di *Hammerschlag* è riuscita nei diversi saggi oscillante tra 1025 e 1038. — *Sedimentazione.* Il *volume del sedimento* col metodo del *Marcano* è di 12 per 100 parti di sangue. — *Coagulazione.* È stata studiata sulle lastre di vetro e non dentro le provette, esigendo questo secondo metodo una quantità maggiore di sangue del quale sempre non potevo disporre, essa avviene tra i 20-25 minuti.

L'esame batterioscopico e culturale del sangue, come pure del succo splenico, ricavato colla puntura della milza, sono riusciti negativi. Inoculati tanto l'uno che l'altro nel peritoneo di due conigli non diedero nessuna reazione e negativi riuscirono i saggi batterioscopici e culturali eseguiti dai succhi dei vari organi di questi animali. L'esame delle feci riuscì anche negativo per riguardo alla presenza di parassiti e di elementi anormali.

L'esame elettrico dei nervi e dei muscoli, ripetuto due volte, con qualche giorno d'intervallo, rilevò reazione normale alle due correnti, così pure non trovai alterazioni obbiettive spiccate della sensibilità generale.

Decorso. — Dall'esame obbiettivo della paziente: colorito mal definibile tra il bianco-cera cadaverico, diverso da quello proprio dei nefritici e il giallo chiaro molto dissimile da quello paglierino dei cancerosi, la succulenza della pelle diversa molto dall'edema cloroanemico e da quello delle varie cachessie, le frequenti lipotimie non dipendenti da disturbi anemici cerebrali, ma spontanee e verificantesi anche nella posizione orizzontale e malgrado le contrazioni valide cardiache, la prostrazione straordinaria delle forze, i fenomeni di irritazione nervosa alternati a fenomeni di apatia affatto speciali, tutto questo complesso di sintomi, messo in rapporto colle condizioni generali di nutrizione apparentemente buone (abbondante pannicolo adiposo, masse muscolari bene sviluppate) e inoltre per il risultato dell'esame del sangue ci fecero posare la diagnosi di anemia perniciosa progressiva.

Nonostante il risultato negativo dell'esame delle feci, l'inferma fu sottoposta alla cura antielmintica, ma di essa nessun risultato vantaggioso. Durante il tempo che stette in sala non ebbe mai manifestazioni emorragiche.

Le cure arsenicali e ferruginose associate ad una disinfezione del

tubo gastro-enterico non migliorarono affatto le condizioni dell' inferma. L' esame del sangue ripetuto dopo 15 giorni di degenza all' Ospedale dimostrò una diminuzione ancora maggiore del numero dei globuli rossi in confronto a quello ricavato dall' esame eseguito appena l' inferma fu accettata nel Nosocomio, e tre giorni prima della sua morte il numero dei globuli rossi arrivò a 900,000, mentre i globuli bianchi non oltrepassarono la cifra di 6500, con un lieve predominio dei linfociti.

La mattina del 12 ottobre in mezzo a profusissimi sudori l' inferma morì.

Riporto le alterazioni riscontrate alla sezione eseguita subito dopo la morte.

Nulla a carico del cervello se si esclude uno stato anemico accentuatissimo; anemia profonda della tiroide e della mucosa laringo-tracheale, polmoni sani, pallidi e leggermente edematosi; poco liquido nelle cavità pleuriche, leggero edema del connettivo mediastinico, aorta ipoplasica senza macchie di ateromasia, cuore di volume normale, aperte le cavità ventricolari e auricolari non si riscontra nessun fatto degno di nota a carico delle valvole. Le cavità del cuore sinistro sono dilatate, miocardio assottigliato di color grigio rossastro traente al giallognolo. Fegato di volume normale, pallido, la milza di colorito brunastro ridotta in volume è molliccia e lascia colare, dopo il taglio, abbondante liquido nerastro. I reni sono pallidissimi di peso e volume normale, pancreas e stomaco pure normali. L' intestino anemico è stato esaminato attentamente in tutta la sua estensione e nei vari tratti, per cercare se vi esistessero delle ulcerazioni, però di esse non si trovarono affatto. Non si trovò ipertrofia delle ghiandole ascellari, nè delle inguinali e cervicali. Midollo delle ossa lunghe di colorito rossastro e di consistenza quasi gelatinosa. Fissai dei pezzi di milza e di midollo in soluzione di sublimato satura, nel liquido dello *Zenker* e altri pezzi trattai col metodo del *Dominici*.

Colorai le sezioni con emallume, eosina orange, con cocciniglia e acido picrico, con litio carminio: i secondi col bleu di toluidina; questo metodo ho trovato eccellente specialmente per mettere in evidenza le diverse specie di granulazioni dei leucociti. Altre sezioni colorai col metodo del *Weigherth*. Per la ricerca di eventuali parassiti malarici mi sono avvalso del metodo di *Romanowscki*.

All' esame istologico delle sezioni di pezzetti di milza fissati in *Zenker* e trattati colla doppia colorazione ematossilina ed eosina, ho notato uno sviluppo discreto dei grossi fasci connettivi diramati dalla

capsula. I tratti più voluminosi di questi fasci non hanno più la struttura fibrillare propria del connettivo adulto, ma si mostrano colorati omogeneamente dall' eosina. I follicoli del *Malpighi* sono molto atrofici e in alcuni non vi si scorge più la struttura reticolata ordinaria e il follicolo è rappresentato da un ammasso concentrico di connettivo.

Le arteriole presentano le tuniche molto ispessite. Nelle maglie della polpa sono contenuti globuli rossi profondamente alterati. Molto più importanti sono le alterazioni che presenta il midollo osseo.

Ad un esame d' insieme esso non presenta più la struttura reticolare caratteristica del midollo normale (nei preparati non fissati in acido osmico) determinata dalla intersecazione delle trabecole che delimitano le maglie del così detto stroma midollare. Nei punti in cui la struttura reticolare è ancora visibile essa è molto disordinata e irregolare e le cellule midollari non sono più raggruppate intorno ai punti nodali, ma molto irregolarmente distribuite.

Le lacune che normalmente sono riempite di grasso, sono molto più piccole del normale e in certi tratti addirittura scomparse per l' accumulo nell' interno di esse di elementi midollari, i capillari si presentano molto dilatati e in gran parte rotti, ed evidenti emorragie si scorgono in mezzo al tessuto reticolato. Passando poi all' esame degli elementi morfologici appartenenti a questa zona del midollo, troviamo che i globuli rossi non sono diminuiti di numero, essi però non restano più nell' interno dei capillari o nelle lacune vascolari esistenti intorno alle arteriole secondarie, ma sono stravasati, come abbiamo detto, in mezzo al tessuto reticolato; sono invece diminuiti gli eritroblasti, nei quali non si scorgono fatti di mitosi.

Dei globuli bianchi, i linfociti, i leucociti a protoplasma chiaro e quelli a protoplasma compatto, si presentano in istato di metamorfosi regressiva più o meno avanzata, non sono rari i fenomeni di cariolisi. Si presentano morfologicamente ben conservati i leucociti a granulazioni eosinofile ed essi sono di numero superiore al normale. Le cellule adipose sono molto scarse. Per quanto riguarda i *megacariociti* sono in numero sparatissimo. Nei pochi ancora esistenti manca la distribuzione così caratteristica a zone del loro protoplasma, esso invece, ridotto in piccolissima quantità, si mostra omogeneo, non vi si scorge più l' impressione vescicolare che siamo soliti di riscontrare in questi elementi allo stato normale, sono molto raggrinzati con nucleo globoso e in preda ad evidente cariolisi.

Non ho mai riscontrato granuli pigmentari nè dentro i globuli rossi e bianchi, nè fuori di questi elementi.

Come si vede le alterazioni riscontrate all' esame istologico del midollo osseo sono a carico di quasi tutti gli elementi che costituiscono quest' organo. Il tessuto reticolato assai scarso e atrofico ha una importanza assai grande per la spiegazione della deficiente costituzione del sangue nell' anemia perniciosa progressiva.

Dagli studi del *Van der Stricht* pare oggi dimostrata la formazione di questo tessuto adenoide a spese dei globuli bianchi e dei megacariociti. Ora, siccome noi abbiamo visto, nel midollo osseo della Di Salvo è enormemente diminuito il numero dei megacariociti, è quindi non improbabile che il difetto di questo tessuto adenoide possa trovare in ciò una spiegazione.

Per quanto generalmente venga ripetuto che il tessuto reticolato, serva di sostegno agli elementi raccolti tra le sue maglie, pure il *Van der Stricht* ed il *Boddaert* ritengono che gli elementi di questo tessuto sono capaci di assorbire un gran numero di elementi morfologici e di fare loro subire delle modificazioni chimiche molto importanti.

Anche il *Crocq* è di questo avviso; egli ammette che il midollo osseo non sia soltanto la matrice dei globuli rossi e bianchi, ma che esso eserciti pure una influenza notevole nella composizione chimica del plasma sanguigno. Anche per questo Autore, il tessuto reticolato, che come abbiamo visto nel nostro caso è molto alterato, non rappresenta un tessuto di sostegno, perchè è stato dimostrato che esso ha la capacità di trasformare dei corpi estranei iniettati nel sangue. Inoltre la trasformazione degli eritroblasti in globuli rossi implica la messa in libertà dei nuclei degli eritroblasti i quali, siccome ha dimostrato il *Van der Stricht* subiscono ulteriormente una distruzione extra ed intracellulare e i prodotti di questa disgregazione sono ripresi dal sangue circolante.

A ciò si aggiunga che le diverse varietà dei globuli bianchi e di cellule midollari pare intervengano anche nella formazione del plasma sanguigno. Il *Van der Stricht* ritiene che questi elementi posseggano delle proprietà secretive, simili a quelle dallo stesso Autore dimostrate per i globuli bianchi dei gangli linfatici, manifestantisi colla comparsa e colla messa in libertà di speciali granuli alla superficie del citoplasma.

Da quanto abbiamo esposto possiamo quindi facilmente credere

che gli organi ematopoietici non intervegono soltanto nella genesi degli elementi morfologici del sangue, ma esercitano anche una influenza non indifferente sul plasma sanguigno. L'alterazione e la diminuzione dei differenti costituenti del midollo debbono di conseguenza esercitare una influenza indubbiamente nociva sulla composizione del sangue.

Il reperto istologico di questo nostro caso conforta queste vedute, dappoichè oltre la diminuzione dei globuli bianchi, in quelli ancora esistenti si osservano alterazioni citoplasmatiche profonde. In certe sezioni del midollo, come abbiamo detto, si notano dei leucociti isolati o riuniti in ammassi col protoplasma omogeneo perfettamente jalino.

Ma il fatto che, a mio modo di vedere, maggiormente ha importanza nella patogenesi dell'anemia perniciosa, consiste nella diminuzione assai marcata dei megacariociti e nelle alterazioni riscontrate in quei pochi ancora esistenti.

Questi elementi, la cui attività secondo *Tramlusti*, oltre che con una azione fagocitaria elettiva per i globuli bianchi in via di metamorfosi regressiva e per il materiale nucleare fuoriuscito dagli eritroblasti, si esplica anche con fenomeni verî e proprî di secrezione, elaborando sostanze utili alla costituzione del plasma sanguigno e forse anche alla formazione dei globuli rossi, sono assai scarsi nel midollo osseo della Di Salvo. Oltre a ciò quei pochi che ancora vi si riscontrano, non presentano più la caratteristica divisione a zone del loro citoplasma e mai vi ho potuto scorgere quell'aspetto vescicolare caratteristico, che secondo il predetto Autore rappresenterebbe un segno evidente di secrezione. L'aspetto che essi mostrano è quello di elementi raggrinzati, col nucleo globoso fortemente tingibile, simile a quello descritto in questi elementi quando sono in via di distruzione. La scarsezza e le alterazioni gravi di queste cellule giganti, inducono al certo un difetto di nutrizione degli elementi morfologici del sangue circolante e delle modificazioni chimiche importanti nella costituzione del plasma sanguigno.

Ora noi crediamo che allo stesso modo come pare oggi dimostrato per la tiroide, per il rene, e per altri organi, così anche per il midollo osseo dobbiamo ammettere l'esistenza di una speciale secrezione interna la cui diminuzione e consecutiva abolizione si

verrebbe a tradurre con i sintomi che sono proprî delle anemie, cardiopalmo, ipertermia, lipotimie, insonnia, anoressia, ecc.

L'essenza quindi dell'anemia perniciosa consisterebbe nella mancanza nell'economia di questa sostanza dovuta alla secrezione interna midollare. E mi conforta in questo ordine di idee il fatto che alcuni Autori hanno ottenuto risultati soddisfacentissimi somministrando ad ammalati di anemia perniciosa degli estratti di midollo osseo o del midollo osseo allo stato fresco (*Caccini*). Certamente la causa che induce le modificazioni così importanti del midollo dalle quali dipendono, oltre le alterazioni qualitative e quantitative del sangue, i disturbi che accompagnano tale malattia, deve essere permanente dal momento che permanente e progressivo è il decorso di essa.

Questa causa, sia che dipenda da veleni batterici, chimici o cellulari favorita da contingenze accidentali, gravidanza, insufficiente nutrizione, lavoro eccessivo, disagi, pare certo che agisca sul midollo osseo, perturbandone dapprincipio la sua nutrizione, la sua attività e determinando in seguito tutto il quadro morboso così caratteristico e quasi sempre letale.

Quale sia essa causa per ora ci sfugge ed è a sperare che insistendo nelle ricerche, in altri casi si potrà arrivare a scoprire e identificare.

Lavori consultati.

WILTSCHER, Zeit. f. Klin. Med., anno 1900, pag. 98.

HUNTER, Sulla diagnosi e trattamento dell'anemia perniciosa. (Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, anno 1893, n. 40).

PANSINI, Un caso di anemia perniciosa con morbo di Addison. (Gazzetta Ospedali, anno 1898, n. 31).

STENGEL, Contributo alla cura dell'anemia perniciosa. (Wien. Med. Blatt, 4, 1901).

EWALD, Anemia perniciosa. (Gazzetta Ospedali, 1896).

STRÜMPELL, Trattato di patologia speciale medica.

GILBERT, Dell'anemia perniciosa. Charcot e Bouchard, T. 2. pag. 513.

ZSCHOKKE e IMMINGER, vedi Trattato di Charcot e Bouchard.

BERNHEIM, Observations d'anémie pernic. progress. puerp. (Société méd. de Nancy; Revue méd. de l'Est., 1879, pag. 487).

FRANKENHAUSER, Ueber die Aetiologie der pernic. Anämie. (Centralblatt f. Med. Wissenschaft, 1883, 5, 49).

KLEBS, Reperto batteriologico nell'anemia perniciosa; vedi Strümpell, Trattato di patologia e terapia.

PERLES, I microrganismi dell' anemia perniciosa progres. (Soc. med. di Berlino, Dic. 1871).

PETRONE, Sulla natura infettiva dell'anemia perniciosa. (Lo Sperimentale, anno 1889, pag. 239).

PANE, Sull'emolisina di alcuni batteri. (Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, anno 1901, pag. 144).

FISCHER und AULLER, Zur Kenntniss der pern. Anämie. (Zeit. f. Fleink, Bd. XIV, 1894).

GIORDANO, I più importanti reperti anatomo-patologici nella anemia pernic. progress. (Gazzetta Ospedali, 1900).

MADSEN, Zeit. f. Hygiene, Bd. n. 32.

TIZZONI E CENTANNI, Riforma medica, anno 1900.

KRAUS, Sull'azione globulicida della tossina tetanica. (Gazzetta hebdomadaria, pag. 107, 1900).

NEISSER, Zur Kenntniss der hämolitischen Eigenschaften des menschlichen Serums. (Berl. Klin. Woch., n. 22, 1901).

BAJARDI, Annali d'igiene sperimentale, anno 1901, fasc. 3.

BOZZOLO, Due casi di anemia perniciosa progress. (La settimana medica dello Sperimentale, anno 1896).

—— Un caso di anemia pernic. second. a colite ulcerativa con setticemia da bacillum coli communis. (Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, anno 1897).

CHARRIN e CASSIN, Fonctions actives de la mucose intestinale. (Sem. méd., n. 64, anno 1905).

ALESSI, Sulla difesa dell'organismo contro la penetrazione del veleno difterico attraverso l'intestino. (Bollet. società di igiene di Palermo, vol. 3, fasc. 3, 1896).

LEICHTENSTEIN, Malattie spinali nell'anemia perniciosa. (Comunicazioni alla Società Medica di Colonia, anno 1884).

SILVA, Riforma medica, anno 1894, vol. 3, pag. 807.

VAQUEZ M., Société médical des hôpitaux, mars 1904.

ROGER et JOSUÈ, Modif. del midollo osseo nella suppurazione.

CROCQ, Accadém. de Médecine Belgique, 22 febbraio 1895.

BATTISTINI e SCOFONE, Ricerche speriment. sur la tossicité du sang d'animaux profondement anémiques. (Archiv. italiennes de Biologie, vol. XXVII, 1897).

BACCARANI SOLIMEI, Contributo alla patogenesi dell' anemia grave. (Società Medic. Chirurg. di Modena, giugno 1902).

ARULLANI, Anemia perniciosa progressiva da micrococco tetragono. (Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, anno 1905, n. 85).

LICHTEIN, NONNE, Citato da Jacob nella Rivista sulle lesioni spinali dell' anemia.

BASTIANELLI, Il midollo spinale nell' anemia perniciosa. (Berlin Klin. Woch., 1898, n. 33. Jacob).

MERLETTI, Note semejotiche e terapeutiche intorno all'anemia di Biermer in gravidanza. (Annali d' ostetricia e ginecologia, n. 4-5-6, 1901).

LENOBLE, Lesioni midollari sull'anemia. (Rev. de Médic., 1897 (*b*)).

BIGNAMI e DIONISI, Le anemie post-malariche e le anemie tossiche croniche sperimentali. (Atti dell'XI Congresso Med. internaz. di Roma).

MONTEVERDI, Anemia perniciosa nella sua patogenesi. Cremona, 1903.

SELMI, Sulle ptomaine. (Atti dell' Accadem. delle Scienze di Bologna, gennaio 1872).

ALBERTONI, Delle auto-intossicazioni. Trattato del Cantani e Maragliano, vol. I.

MOSSO, Archiv. f. experiment. Pathologie und Pharmakologie, Bd. XXV.

ADUCCO, Vedi Capitolo « Delle auto-intossicazioni » nel Trattato di Cantani e Maragliano, vol. I, pag. 29.

FEDE, Un caso di anemia perniciosa. (Mov. med. clin. di Napoli, 1875).

WOOD, citato nello Strümpell e nell'Eichorst.

COHNHEIM, Vedi Baginski: Trattato delle malattie dei bambini, 1890.

PEPPER, Progress. pernic. anaemia or anaematosis. (American Journ. of the med. Sciences, LXX, anno 1875, pag. 313).

SANDAZ, citato dal Giordano.

ESCHERICH, Fortschritte der Medic., 1885, n. 16-17.

NEUMANN, Berlin Klin. Woch., 1878, n. 10.

SALVIOLI, Citato dal Bozzolo (v. a.).

LITTEN, Ueber einen in medullare Leukämie uberschendenfall von pernic. Anämie nebst Bermerkungen über die letzten Krankheiten. (Berl. Klin. Woch., 1877).

FEDE, Vedi lavoro del Giordano c. a.

FOÀ, Vedi lavoro av. cit. di Merletti.

VAN DER STRICHT, Etude anatomo-pathologique de la moelle osseuse dans l'anemia pernicieuse progressive. (Bullet. de l'Accadémie royale de médecine de Belgique, 1895).

Lo Sperimentale (Archivio di Biologia normale e patologica.)

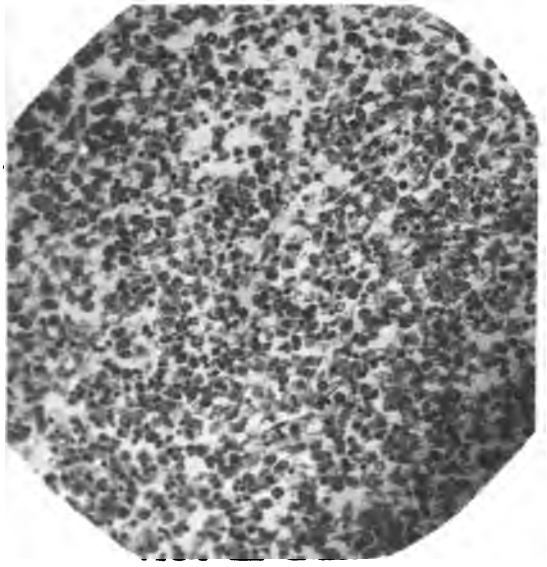


Fig. 1.

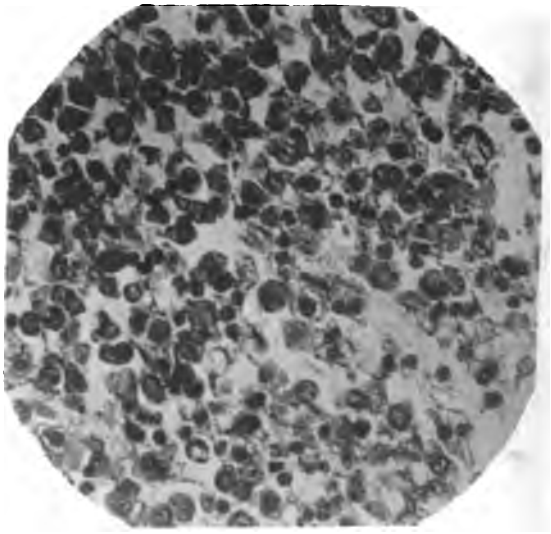


Fig. 2.

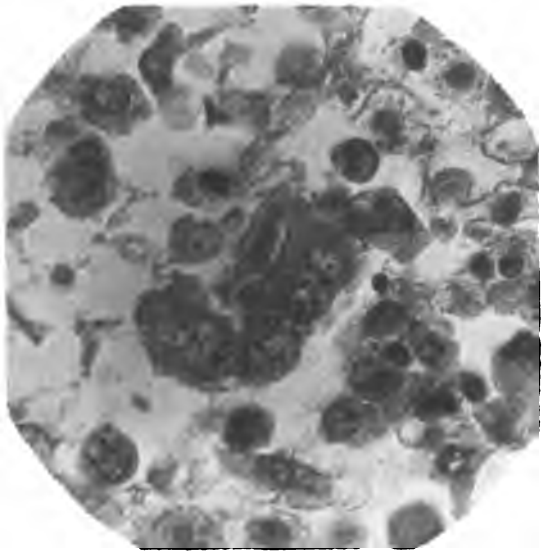


Fig. 3.

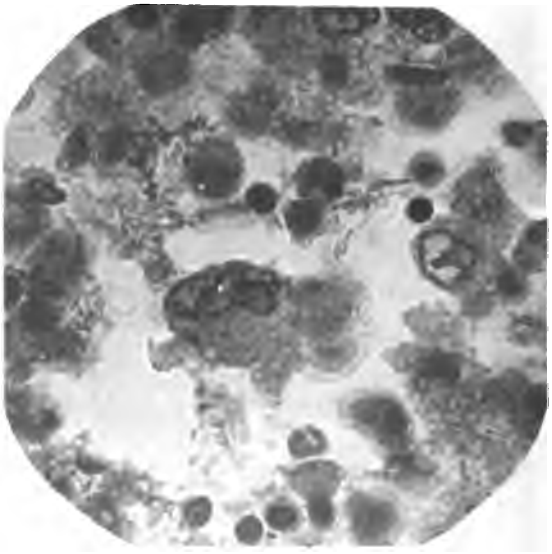


Fig. 4.

Dott. G. DONZELLO. - Contributo alla patogenesi dell' anemia perniciosa progressiva.

JEMMA, Dell'anemia splenica infantile. (Gazzetta degli Ospedali, 1901).

TRAMBUSTI e MYA, Contributo allo studio dell'anemia splenica infantile. (Lo Sperimentale, Anno XLVI, fasc. 4).

TRAMBUSTI, Ricerche citologiche nel midollo delle ossa nella difterite. (Pubblicazioni del R. Istituto di Studi superiori pratici e di perfezionamento. Firenze, Tip. Carnesecchi, 1896).

VIOLA E., La funzione antitossica del fegato durante la gravidanza. (Lo Sperimentale, anno 1901).

Spiegazione delle figure.

FIGURE 1 e 2. — Microfotografia. Sezioni di midollo osseo mostranti l'aspetto d'insieme del midollo.

FIGURE 3 e 4. — Due tipi di megacariociti profondamente alterati.

[Dall' Istituto di Patologia generale di Roma
diretto dal prof. A. Bignami].

SUL RAPPORTO
TRA SOSTANZA NERVOSA CENTRALE E TOSSINA DEL TETANO.

(I^a Comunicazione).

Dott. MARCO ALMAGIÀ.

Dopo che nel 1898 *Wassermann* e *Takaki* (1) ebbero dimostrato il rapporto esistente tra la sostanza nervosa centrale e la tossina del tetano, molti sperimentatori studiarono la natura e le leggi di tale rapporto, sopra tutto preoccupandosi di trovare se esso fosse come di antitossina a tossina e con quale delle imperanti teorie sull'immunità lo si potesse meglio accordare. Difatti, punto di partenza per le esperienze di *Wassermann* e *Takaki* era stato la dimostrazione dell'assioma della teoria delle catene laterali di *Ehrlich*, per il quale nelle cellule sensibili all'azione del veleno vi sono preformati recettori capaci di legare il veleno stesso. *Metchnikoff* (2) invece, in seguito ad esperienze proprie e del *Marie* (3) suppose che non si trattasse di una neutralizzazione in vitro del veleno da parte della sostanza cerebrale, ma che questa, iniettata, esercitasse un'attrazione sui leucociti e questi distruggessero la tossina. Per risolvere la questione era sopratutto necessario stabilire la natura del legame tra sostanza nervosa centrale e tossina, e cioè

(1) Berl. klin. Woch., N. 1, 1898.
(2) Ann. de l'Inst. Past., pag. 81 e 263, 1898.
(3) Ann. de l'Inst. Past., pag. 1, 1898.

se esso fosse di natura chimica o meccanica e, nel primo caso, quale o quali fossero le sostanze del cervello e del midollo spinale, che si legavano chimicamente con la tossina del tetano.

Wassermann aveva dimostrato che se si filtra una emulsione di cervello in soluzione fisiologica, il filtrato non ha capacità antitossica; *Blumenthal* (1) trovò che filtrando un miscuglio a dosi neutralizzantisi di emulsione di cervello più tossina tetanica, il filtrato non è velenoso. Dunque il veleno viene direttamente influenzato dall'antitossina preformata nel cervello. Nè egli ammise che il veleno restasse meccanicamente aderente alle particelle del cervello, poichè se si mischia tossina in quantità eccessiva, l'eccesso passa nel filtrato.

R. Milchner (2) ripetè tali esperienze venendo alla conclusione che la combinazione tra cervello e tossina tetanica è puramente chimica ed indipendente da processi vitali. La sostanza fissatrice è contenuta nelle cellule del cervello in forma insolubile, essa attrae il veleno e, se questo viene aggiunto in poca quantità, il liquido dell'emulsione non è velenoso. Se si aumenta gradatamente la quantità della tossina, si raggiunge un limite nel quale la proprietà fissatrice del cervello viene sorpassata, sì che non è più possibile uno svelenamento completo del centrifugato.

Con ciò era stata dimostrata soltanto una qualità negativa della sostanza che fissa la tossina tetanica e cioè la sua insolubilità in acqua o in soluzione fisiologica e poca luce sulla sua identità si era tratta dalle esperienze, tanto che a tutt'oggi permangono i fautori della teoria chimica, quelli della fagocitaria e poi quelli che interpretano il fenomeno come vitale e gli altri che tale fattore reputano inutile.

Partendo da un concetto di analogia e cioè dalla grande importanza che in questi ultimi anni è stata assegnata per le emazie alle sostanze lipoidi dello stroma nel compito di difesa contro le sostanze emolitiche, e tenendo conto della quantità rilevantissima di esse nella costituzione del tessuto nervoso ($^1/_3$ circa della sostanza secca), volli ricercare se ad esse fosse dovuta la proprietà di fissare

(1) Deutsche Woch., med. pag. 185, 1898.
(2) Berl. klin. Woch., N. 17, 1898.

la tossina tetanica. Premetto subito che dalle mie esperienze risultò avere la lecitina e la colesterina le stesse proprietà fissatrici per la tossina, che *Wassermann* e *Takaki* già dimostrarono per la sostanza cerebrale *in toto*.

Come animali da esperimento mi valsi di piccoli topi grigi da 10-15 gr. e di cavie da 280-300 gr. di peso.

La tossina tetanica la preparai da me da culture ottenute con il metodo aerobico del *Tarozzi*, oppure mi venne gentilmente fornita dall' Istituto d' igiene e per ogni serie di esperienze ne valutai il titolo, intendendo per dose minima quella dose che uccide l'animale in esperienza nei tre giorni. Le soluzioni di lecitina e colesterina, che meglio possono essere chiamate sospensioni, erano fatte in acqua distillata a caldo previa diluizione in poco alcool. Tranne che nella prima esperienza nella quale le sospensioni di lecitina o colestrina + tossina vennero iniettate appena mischiate, in seguito tenni sempre il miscuglio circa 2 ore alla stufa a 37°.

Esperienza I. — Soluzione di lecitina = 0,5 lecitina ottenuta pura da cervello di cavallo + 50 acqua distillata. Soluzione di colesterina = 0,2 colesterina pura da cervello di cavallo + 40 acqua distillata. Tossina tetanica, dose minima $^1/_{10}$ di cm^3. Sorci grigi di 10 a 15 gr. L' iniezione vien fatta sotto cute nel dorso.

1. 2.	$^1/_2$ cm^3 di tossina tetanica.	Morte dopo 12 ore.
3. 4.	» cm^3 di tossina tetanica + $^1/_2$ cm^3 di soluzione lecitina.	Morte dopo 14-16 ore.
5. 6.	» cm^3 di tossina tetanica + $^1/_2$ cm^3 soluzione colesterina.	Morte dopo 14-16 ore.
7.	» cm^3 di soluzione lecitina	Sopravvivono durevolmente.
8.	» » » colesterina	Sopravvivono durevolmente.

Esperienza II. — Ripeto le iniezioni come nell'esperienza I e colle stesse sostanze e quantità, solo tenendo i miscugli nella stufa a 37° per circa 2 ore. I controlli muoiono dopo 12 ore. Nelle 48 ore muore uno dei topi iniettati con tossina tetanica + colesterina. Gli altri sopravvivono durevolmente.

Esperienza III. — Lecitina d'ovo (*Merck*) 0,5 + acqua distillata 25. Colesterina da stromi di cavallo 0,2 + acqua distillata 20.

Tossina tetanica, dose minima $^1/_5$ di cm³. Cavie da 250-300 gr. Iniezione sottocutanea nel dorso.

1. } $^1/_2$ cm³ di tossina tetanica.
2. }
3. } » » » + $^1/_2$ cm³ di soluzione di colesterina.
4. }
5. } » » » + $^1/_2$ cm³ di soluzione di lecitina.
6. }
7. } » » » + $^1/_4$ cm³ di soluzione di lecitina
8. } + $^1/_4$ cm³ di soluzione di colesterina.
9. $^1/_2$ cm³ di tossina tetanica e dopo 4 ore 1 cm³ di soluzione di lecitina e colesterina.
10. 1 cm³ di soluzione di colesterina
11. 1 » » lecitina } dopo 4 ore $^1/_2$ cm³ di tossina tetanica.
12. 1 » » lecitina e colesterina }

Dopo 48 ore ammalano gravemente con contratture, convulsioni e pleurostotono le cavie controllo 1 e 2 e 3 ore più tardi ammalano con gli stessi sintomi le 10, 11, 12. Con lo stesso intervallo di tempo muoiono le 1 e 2 e poi le 10, 11 e 12. La cavia 9 senza avere prima mostrato i sintomi di malattia, muore improvvisamente a 10 ore di distanza dai controlli. Tutte le altre cavie sopravvivono durevolmente senza aver presentato nessun sintomo di malattia.

Dalle esperienze finora eseguite, sia con i topi che con le cavie e delle quali io ho riportato solo una parte, chè varie serie di animali trattati alla stessa maniera che quelli descritti, mi ripeterono sempre lo stesso risultato, posso sicuramente concludere che la lecitina e la colesterina hanno, come la sostanza nervosa centrale, il potere di fissare la tossina tetanica e di neutralizzarla nei suoi effetti sull'organismo animale. Perchè la fissazione e perciò la neutralizzazione avvenga, è necessario il contatto delle due sostanze per 1-2 ore. Finora l'immunizzazione preventiva dell'animale mediante iniezioni di lecitina o di colesterina ha dato risultati negativi; invece l'iniezione di dette sostanze in animale precedentemente trattato con più dosi mortali ha ritardato di varie ore il manifestarsi dei sintomi di malattia e la morte.

Dunque il legame che avviene tra sostanza nervosa centrale e tossina tetanica è puramente chimico ed avviene con sostanze chi-

micamente ben definite, quali la lecitina e la colesterina, costituenti normali del sistema nervoso e di molti altri organi. Io, nelle esperienze descritte, mi sono valso di lecitina e di colesterina estratte dal cervello di cavallo, di lecitina d'ovo *Merck* e di colesterina degli stromi di cavallo. Malgrado la loro origine differente, queste sostanze furono sempre concordi negli effetti sulla tossina tetanica. Sì che io potei logicamente ammettere che non soltanto negli organi nervosi centrali esse fissassero la tossina, ma in ogni altro organo del quale esse fossero costituenti chimici normali; tali, per es., i corpuscoli rossi del sangue, i cui stromi contengono anche per la terza parte di sostanza secca, sostanze lipoidi. Iniettai allora a delle cavie, sempre colle stesse norme, un miscuglio di tossina tetanica + sospensione di emazie di cane, lasciati a contatto alla stufa per 2 ore; però gli animali morirono insieme con quelli di controllo. Dunque, mentre lecitina e colesterina estratte dagli stromi di emazie fissano la tossina tetanica come le sostanze analoghe estratte dal cervello, invece le emazie stesse non neutralizzano l'azione del veleno e il cervello sì. A che cosa è dovuta questa differenza di azione delle stesse sostanze chimiche, però contenute in differenti organi? Prima di rispondere alla domanda farò una breve digressione per dire di un'esperienza fatta con cervello di pollo, all'intento di ricercare se la resistenza di questo animale di fronte al tetano, fosse da attribuirsi ad un difetto in contenuto di lecitina e colesterina del sistema nervoso centrale. Già diversi sperimentatori avevano ricercato il perchè di tale resistenza da parte del pollo e della mancanza di potere fissatore del suo cervello anche *in vitro* per la tossina tetanica; tra gli altri *Metchnikoff* (1), che aveva finito con l'attribuire la proprietà antitetanica ai centri nervosi dei soli mammiferi, *Asakawa* (2) che ammise il difetto nel cervello e nel midollo spinale del pollo di una sostanza « chimica sconosciuta X » insolubile in soluzione fisiologica, la quale invece è contenuta nei detti organi di cavie, conigli, ecc. Io estrassi da 25 gr. di cervello di pollo le sostanze solubili in alcool, etere e cloroformio ottenendone solo gr. 1,4, il che corrisponde a circa la

(1) Luogo citato.
(2) Centr. f. Bakt., I Abt., B. XXIV, pag. 166 e 234, 1898.

6ª parte in peso della sostanza secca totale, ammesso il rapporto tra questa e acqua, uguale a quella del cervello di cavallo, di bue, di uomo. Però, mentre per le esperienze del *Metchnikoff*, del *Blumenthal*, dell' *Asakawa* (¹), il cervello di pollo non lega la tossina tetanica e perciò iniettato in miscuglio con essa, non la neutralizza, invece le sostanze del cervello di pollo estratte con alcool, etere e cloroformio e che danno nette le reazioni della colesterina e della lecitina, fissano la tossina tetanica *in vitro* come la lecitina e come la colesterina di altra provenienza. Il che è dimostrato dalla seguente esperienza.

Esperienza IV. — Sostanze estratte con alcool, etere e cloroformio da cervello di pollo gr. 0,5 + acqua distillata gr. 25. Tossina tetanica, dose minima $^1/_2$ cm³. Cavie da 250-300 gr. Iniezione sottocutanea dorsale.

1. } 1 cm³ di tossina tetanica.
2. }

3. } » » » + 1 cm³ di soluzione di sostanze estratte.
4. }

In 3ª giornata muoiono le cavie controllo 1 e 2. Le 3 e 4 sopravvivono durevolmente, pure avendo la 4 presentato leggeri sintomi tetanici (rigidità del treno posteriore, pleurostotono, contratture). Dunque, mentre l'organo non fissa in vita nè in vitro la tossina tetanica, questa è fissata e neutralizzata da sostanze chimiche ben definite facenti parte dell'organo stesso; sì che il cervello del pollo si comporta analogamente a quegli altri organi i quali pur contenendo lecitina e colesterina in notevole quantità, non esercitano sulla tossina tetanica quella azione, che viene esercitata dal cervello di cane, di cavallo, di coniglio, ecc. A che dunque questo differente modo di comportamento? Io credo che esso risieda nel differente modo di legarsi di tali sostanze lipoidi, con le altre sostanze degli organi e sopratutto con le albuminoidi; sì che in certi organi può rimanere libera quella valenza che lega la tossina tetanica, mentre in altri questa valenza può essere chiusa e la tossina tetanica non trova dove fissarsi. Invece quando si adoperano i lipoidi estratti dagli

(¹) Luoghi citati.

organi, chimicamente puri, le loro valenze sono tutte disponibili per il legame con altre sostanze. Oppure si può anche supporre, sia che le sostanze lipoidi si trovino nei cervelli sensibili in combinazione meno stabile, rendendo così più facile la fissazione della tossina tetanica, sia che in essi prevalga la colesterina o anche la lecitina allo stato libero, su quella combinata.

Già *Kempner* e *Schepilewsky* (1) ricercando tra molte sostanze quelle che legassero il veleno botulinico, avevano riscontrato nella lecitina e nella colesterina la proprietà fissatrice rispetto ad esso, però gli AA. stessi si industriarono nelle loro conclusioni a toglier valore al fatto, sopratutto perchè con dette sostanze non riuscirono ad immunizzare gli animali, come con iniezioni preventive di cervello, e poi perchè la stessa dose (gr. 0,3) di colesterina o di cervello era necessaria per neutralizzare la stessa quantità di tossina. Invece per il tetano non riuscì alla maggior parte dei ricercatori di immunizzare gli animali con iniezioni preventive di sostanza nervosa, ma solo in alcuni casi se ne protrasse la morte. In quanto poi alle dosi, mentre dai più venne iniettato alle cavie 1 cm^3 di emulsione di cervello contenente la 3ª parte circa di sostanza cerebrale, io adoperai dosi molto minori di lecitina e colesterina, cioè fino a gr. 0,01 della 1ª e gr. 0,005 della 2ª mantenendomi quindi molto al di sotto delle proporzioni in cui esse sono contenute nella sostanza nervosa centrale normale.

Concludendo dunque, da questa mia prima serie di ricerche risulta: 1° la fissazione di tossina tetanica da parte della sostanza nervosa centrale di alcuni animali è dovuta alla lecitina ed alla colesterina in essa contenute. 2° Il fatto che la sostanza nervosa centrale di alcuni animali, quale p. es., il pollo, non leghi la tossina tetanica, non è attribuibile a difetto delle sostanze fissatrici, ma al modo con cui esse sono legate con le altre sostanze del tessuto.

---

(1) Zeitsch. f. Hyg., B. XXVII, pag. 212, 1898.

[Dal Laboratorio di Patologia Generale
del R. Istituto di Studi Superiori di Firenze, diretto dal Prof. A. Lustig].

ESPERIENZE D'IMMUNIZZAZIONE DEI CAVALLI COL SIERO ANTICARBONCHIOSO *SCLAVO*.

Dott. A. Franchetti, Aiuto e Dott. G. Menini, Assistente.

Un' epidemia di carbonchio ematico sviluppatasi nel decorso giugno in una Scuderia della Società degli Omnibus fiorentini ci fornì l' occasione di esperimentare su numeroso materiale il potere immunizzante del siero anticarbonchioso *Sclavo*.

Questo siero, ormai da molti riconosciuto efficace nelle sue proprietà curative per vincere l' infezione carbonchiosa, non era stato che relativamente poco usato a scopo preventivo, tanto più che gli esperimenti fatti da varî sperimentatori, per conferire col solo siero agli animali di laboratorio un' immunità passiva contro il carbonchio, non sempre erano riusciti concordi e felici. *Sclavo* per il primo nel 1896, per procedere con meno lentezza nell' immunizzare gli animali che poi dovevano fornire siero anticarbonchioso, pensò d' iniziare con questo il trattamento d' immunizzazione, facendo cioè all' iniezione di un cmc. di cultura attenuata (o 1° Vaccino) nel peritoneo, seguire subito dopo quella di 5 cmc. di siero anticarbonchioso sottocute. Fu sulle cavie che l'A. tentò di associare l'immunizzazione attiva e passiva ed il tentativo non sortì completo successo perchè gli animali, dopo parecchi mesi, sopravvissero ad una inoculazione di un cmc. di primo vaccino, ma non a quella di cultura più virulenta.

Poco dopo, nel 1897, il *Sobernheim* col siero anticarbonchioso riuscì a proteggere le pecore da iniezioni di carbonchio virulentissimo, ma le dosi adoperate furono così alte da renderne difficile l'attuazione pratica, invece *Sclavo* successivamente dimostrò che con l'introduzione nelle vene di dosi piccole di siero anticarbonchioso le pecore acquistano una valida resistenza all'iniezione sottocutanea di germi virulentissimi, e potè usare di poi degli stessi animali per l'estrazione del siero.

Il dott. *Ottolenghi*, sempre nel laboratorio di *Sclavo*, riuscì nelle cavie, animali molto sensibili al carbonchio, ad ottenere quello che già si era ottenuto per i conigli e concluse che « con l'iniezione intraperitoneale di siero *Sclavo* si riesce di norma a proteggere le cavie da dosi mortali di 2° vaccino ed anche di carbonchio non attenuato, quando però l'iniezione di siero sia fatta 24 h. innanzi l'infezione ». E parimente decisive furono le esperienze che *Sclavo* potè instituire in Sardegna su giovani montoni, poichè riuscì con iniezioni di siero anticarbonchioso tanto per via endovenosa che sottocutanea, a dose oscillante fra i 10 cc. ed i 50, a salvare gli animali nei quali era stata iniettata una virulentissima cultura di carbonchio: in altre esperienze sopra le pecore lo stesso A. ottenne brillanti risultati circa il potere curativo del suo siero.

Nel 1902 il *Sobernheim* sui bovini esperimentò i varî metodi d'immunizzazione, e col metodo combinato (iniezioni di siero e di cultura di crescente virulenza) riuscì a conferire a questi animali una solida immunità, come con piccola dose di siero anticarbonchioso (10 cc.) riuscì nei bovini stessi infettati sotto cute di carbonchio ad impedire notevoli disturbi, mentre i controlli caddero gravemente ammalati. Lo stesso A. in occasione di un' epidemia praticò iniezioni di siero anticarbonchioso a scopo preventivo e curativo; sopra 2700 bovini 200 furono iniettati col solo siero, gli altri col siero e cultura; in tutti gli animali si ebbero pochissimi disturbi, poca elevazione termica, transitoria disappetenza; i risultati furono soddisfacentissimi poichè, sebbene il carbonchio infierisse nei paesi vicini, i bovini immunizzati ne andarono esenti. L'immunizzazione mista con siero e cultura sarebbe secondo l' A. più duratura, mentre la immunizzazione passiva, più breve ma più rapida,

è più adatta allorquando si tratta di arrestare al più presto un' epidemia. Secondo il *Sobernheim*, ed i resultati sembrano giustificare l'asserto, la questione della cura e della prevenzione del carbonchio nei bovini sarebbe col siero felicemente risolta.

Un altro contributo all' argomento è stato portato in questi ultimi tempi dal dott. *A. Ascoli* dell' Istituto Sieroterapico milanese, il quale, esperimentando nelle cavie e nei conigli il dosaggio del siero anticarbonchioso, venne alla conclusione che con l' iniezione endovenosa di siero si può conferire al coniglio un' immunizzazione passiva più o meno evidente a seconda della virulenza delle culture iniettate, che nelle cavie l' azione protettiva del siero si esplica solo contro culture di media virulenza, che l' immunità compare più o meno rapidamente a seconda che l' iniezione viene fatta nel peritoneo o sottocute e che le dosi necessarie variano a seconda della virulenza del microrganismo.

Dopo quello che abbiamo in succinto esposto finora, ci sembra di una certa importanza quanto a noi è stato possibile esperimentare circa l' azione immunizzante del siero anticarbonchioso, sia perchè, a quanto ci consta, in Italia è la prima volta che esso viene adoperato nei cavalli a questo scopo, sia per i risultati ottenuti. Diremo ancora che nell' uomo il siero, usato ormai centinaia di volte con successo a scopo curativo, lo fu tre volte soltanto a scopo preventivo, una delle quali sullo stesso *Sclavo* che si era punto con un ago infetto.

* * *

Come abbiamo accennato in principio, nel giugno del corrente anno (1906) scoppiò a Rifredi presso Firenze, in una scuderia della Società degli Omnibus, un' epidemia di carbonchio ematico. La scuderia contenente 61 cavalli, composta di un solo ambiente grande, non molto aereato, era in condizioni igieniche tutt' altro che lodevoli, quando ammalò improvvisamente un cavallo con violenti dolori addominali, urina sanguinolenta, temperatura febbrile e prostrazione generale: l' animale con alternativa di miglioramento e peggioramento, morì dopo 9 giorni di malattia; nel medesimo giorno si ammalò un altro cavallo con gli stessi sintomi,

ma con decorso rapidissimo tanto che la malattia durò poco più di 24 ore. Di questi due animali non avemmo cognizione diretta e dati relativi ci vennero riferiti dal personale di servizio della scuderia.

Il 23 giugno furono inviati al laboratorio di Patologia Generale la milza, il fegato, il polmone ed il sangue appartenenti ad un cavallo della stessa scuderia morto il giorno precedente con i sintomi già ricordati in circa 36 ore. Nei pezzi inviati che, disgraziatamente, erano in stato di avanzata putrefazione non fu possibile riconoscere alcuna alterazione patologica macroscopica, il sangue era di colorito scuro, in parte coagulato; da esso e dalla polpa splenica direttamente e con l'esame culturale si riescì a mettere in evidenza, insieme a molti altri microrganismi della putrefazione, un bacillo i cui caratteri morfologici posero in sospetto potesse trattarsi di carbonchio ematico: non credemmo per altro di poter con sicurezza stabilire la diagnosi per lo stato nel quale fu fatto l'esame dei pezzi patologici.

A pochi giorni (il 28) di distanza furono nuovamente portati al laboratorio la milza ed il sangue di un altro cavallo morto con la suaccennata sintomatologia dopo 3 giorni di malattia: dai visceri e dal sangue con l'esame microscopico diretto, con l'esame culturale e con l'iniezioni negli animali, ottenemmo un microrganismo con i caratteri classici del carbonchio ematico. Intanto, per consiglio del prof. *Lustig*, furono prese energiche misure igieniche praticando con soluzioni di calce e carbonato di soda accurate ed abbondanti disinfezioni della scuderia e di tutti gli oggetti in essa esistenti e lavando con una soluzione di sublimato tutti i cavalli più volte al giorno. Il dì 29 potemmo vedere un cavallo ammalato: esso si presentava molto abbattuto, con marcata disappetenza ed emetteva orina sanguinolenta. Dalla giugulare prelevammo una piccola quantità di sangue e con punture esplorative riuscimmo ad estrarre dal cavo pleurico e peritoneale un liquido torbiccio leggermente ematico. Nella scuderia era da pochi momenti morto, con l'identico quadro morboso, un altro cavallo nel quale dovemmo limitarci a fare delle punture di saggio nel peritoneo, con lo stesso reperto che nel precedente, perchè non essendo ancora stato rimosso il cadavere non fu possibile praticare una completa necroscopia. Nei vetrini fatti a fresco dal sangue e dal liquido

pleurico e peritoneale, tanto del cavallo vivo che di quello morto, non si videro bacilli del carbonchio, che si svilupparono invece nei mezzi nutritivi, in cultura pura dal materiale tolto dal cavallo vivo, associati ad altri microrganismi da quello del cavallo morto.

L'animale che noi avevamo veduto malato morì nella notte ed al mattino presenziammo noi stessi la necroscopia, della quale i principali reperti furono i seguenti: abbondante liquido sieroemorragico nel peritoneo, pleura e pericardio, stratificazioni fibrinose sul fegato, milza color feccia di vino molto aumentata di volume, polmoni rosso scuri al taglio, ovunque aereati, sangue nero poco coagulabile. Il risultato dell'esame batteriologico completo ed accurato del materiale tolto da questo cadavere concordando con i reperti già ottenuti, confermò pienamente la diagnosi di *carbonchio ematico* sviluppatosi in forma epidemica.

I cavalli vanno, a seconda delle regioni, più o meno soggetti ad essere attaccati dal carbonchio, ed in Italia non è fra questi animali ma piuttosto fra i bovini che si hanno le maggiori perdite. Nella scuderia sopra menzionata morirono nello spazio di 12 giorni e cioè dal 18 al 30 giugno otto cavalli, e tutti con eguale sintomatologia, ossia prostrazione di forze, irrequietezza, disappetenza, movimento febbrile più o meno accentuato e con forti oscillazioni, dolori addominali, diarrea, ematuria; con decorso che varia da un minimo di 24 ore ad un massimo di 9 giorni; quadro clinico che ben si adatta a quello che i trattati classici descrivono sotto il nome di carbonchio interno.

Altrettanto possiamo dire delle lesioni anatomo-patologiche macroscopiche e microscopiche.

Nel sangue e nei visceri (milza, fegato, polmoni) trovammo sempre quantità relativamente scarsa di bacilli, anche nella milza dove generalmente invece se ne trovano in grandissimo numero. Il bacillo del carbonchio da noi ottenuto in questa epidemia, con l'iniezioni negli animali di laboratorio (conigli e cavie) si dimostrò di media virulenza.

* * *

Il prof. *Lustig* fino dal momento in cui si ebbe il sospetto si trattasse di carbonchio aveva consigliato il direttore della So-

cietà di provvedersi di una certa quantità di siero anticarbonchioso *Sclavo*; confermata definitivamente la diagnosi e minacciando l'epidemia di estendersi sempre più, il Professore stesso credette opportuno praticare nei cavalli iniezioni di siero per via endovenosa a scopo profilattico, a fine cioè di fare acquisire ai cavalli ancora esistenti nella scuderia un'immunità passiva temporanea, mentre nello stesso tempo si procedeva ad energiche disinfezioni.

Fu stabilito d'iniettare a tutti i cavalli 60 cc. di siero in tre volte, così distribuite: la prima volta 30 cc., la seconda, a distanza di 24 ore, 20 cc., la terza, dopo circa dieci giorni, 10 cc.

Le iniezioni furono così suddivise per tenere gli animali al più lungo possibile sotto l'azione del siero.

Il siero fu fornito dall' Istituto Sieroterapico di Siena diretto dai proff. *Sclavo* e *Bandi*.

Il 30 giugno si iniettarono nella giugulare 30 cc. di siero a 5 cavalli; fu preferita l'iniezione endovenosa alla sottocutanea, vista la facilità della tecnica operativa, per evitare un' eventuale reazione locale, e sopratutto in base a quanto il prof. *Sclavo* stesso ritiene circa la maggiore efficacia delle iniezioni praticate per questa via in confronto alla sottocutanea. Le iniezioni, eseguite le prime da noi stessi, le altre dall'intelligente personale della scuderia, non dettero luogo ad alcun inconveniente. In tutti i cavalli iniettati, che furono 52, dopo tutte e tre le iniezioni si ebbe dal più al meno una lieve reazione febbrile, che iniziatasi dopo circa 6 ore durava in media non più di 24. In alcuni cavalli già prima dell'iniezione la temperatura era superiore di poco alla normale 38-38°.2, e per l'irrequietezza, la disappetenza ed altro gli animali mostravano di non essere in condizioni normali di salute: noi non possiamo certo affermare che in questi cavalli già fosse iniziato il processo morboso, nè d'altronde l'esame batteriologico negativo del sangue eseguito in alcuni di questi casi, lo esclude in modo assoluto, giacchè sappiamo che il bacillo del carbonchio si trova in circolo a malattia avanzata, ma c'è lecito far notare che dopo l'iniezione di siero, a parte la consueta reazione febbrile, la temperatura andò gradatamente diminuendo, tornando dopo la terza iniezione completamente normale. Ed è notevole anche quanto ci occorse di osservare nel cavallo contrassegnato col numero 185.

Questo animale, che fu tra i primi iniettati, reagì come gli altri alla prima dose di 30 cmc. di siero, ma dopo la seconda iniezione anzichè tornare al normale dopo 24h. come di consueto, la temperatura rimase insolitamente elevata al disopra di 39°: fu deciso, per quanto il cavallo avesse già ricevuto 60 cc. di siero, di praticare un'altra iniezione di 20 cc. e la temperatura scese fino a 37°.7; ma dopo 3 giorni insieme ad irrequietezza, disappetenza, diarrea, ecc., il cavallo ebbe un nuovo rialzo termico fino a 40°: facemmo allora una nuova iniezione, sempre di 20 cmc., e la temperatura andò gradualmente diminuendo fino a che il cavallo tornò allo stato normale. In questo caso fu fatto l'esame batteriologico del sangue ed avemmo reperto negativo, ma, come più sopra abbiamo accennato, non crediamo si possa escludere che con tutta probabilità il cavallo n. 185 sia stato ammalato di carbonchio e che per l'azione del siero abbia trionfato dell'infezione.

Nella massima parte dei cavalli l'iniezione non produsse alcun disturbo, essi continuarono a mangiare regolarmente ed avrebbero potuto anche prestar servizio.

* * *

Il 12 luglio, quando già tutti i cavalli avevano ricevuto la dose di 50 cc. di siero ed alcuni anche di 60 cc., e, dal 30 giugno non essendosi più verificato nella scuderia alcun decesso, l'epidemia poteva dirsi finita, morì quasi improvvisamente un altro cavallo: dallo studio anatomo-patologico e batteriologico del materiale inviatoci, potemmo stabilire che anche questo animale era morto di carbonchio ematico.

Si trattava di un cavallo in buone condizioni generali, ma da molto tempo infermo per zoppaggine inguaribile e che doveva esser perciò abbattuto al più presto: il personale aveva, in vista di questo, tralasciato di fargli le iniezioni di siero anticarbonchioso.

La morte di questo cavallo, unico fra tutti non iniettato col siero, costituì per noi un fatto di notevole importanza, poichè si ebbe un'esperienza di controllo che ci dimostrò l'attività preventiva immunizzante del siero *Sclavo*, e provò che le disinfezioni, per

quanto energiche ed accurate, non sarebbero con tutta probabilità da sole riuscite ad impedire l'ulteriore diffusione dell' epidemia.

* * *

Senza voler parlare del meccanismo di azione del siero anticarbonchioso *Sclavo*, argomento già da altri discusso, come conclusione di quanto siamo venuti esponendo ci sembra poter affermare che esso, iniettato per via endovenosa, è capace di conferire ai cavalli un' efficace immunità passiva: che ad ottener questa bastano dosi relativamente piccole, 60 cc. suddivisi in tre volte, ed infine che per la facilità della tecnica operativa, per i lievissimi disturbi arrecati agli animali, esso merita in caso di epidemie carbonchiose di entrare nella pratica veterinaria anche a scopo profilattico.

Bibliografia.

SCLAVO, Sullo stato presente della sieroterapia anticarbonchiosa. Siena, 1903 (contiene la bibliografia completa sull' argomento).

SOBERNHEIM, Immunität bei Milzbrand nell' Handbuch d. path. Mikrorg. del Kolle e Wassermann, 1904; Zur Frage der Milzbrandschutzimpfung (Centralbl. f. Bakt., XXXV, 1905).

ASCOLI A., Sul dosaggio del siero anticarbonchioso (Annali d' Igiene sperim. XVI, 1906); Zur Kenntniss des aktiven Substanz des Milzbrandserums (Hoppe Seyler's Zeitschrift, Bd. XLVIII, 1906).

NOCARD et LECLAINCHE, Les maladies microbiennes des animaux. Paris, 1903.

RENDICONTI

DELLE

ADUNANZE DELL' ACCADEMIA MEDICO-FISICA FIORENTINA

Resoconto sommario delle sedute.

Adunanza pubblica del dì 28 Giugno 1906.

Presiede il Prof. MYA, *Presidente.*

Sono presenti i Soci: BANTI, BURCI, BESSONE, CAPEI M., CHIARUGI, COCCHI, FRANCHETTI, GIUNTOLI, MARCHETTI O., MENINI, MYA, ORLANDINI, PELLEGRINI, PICCHI, PIERACCINI, SCHUPFER, SILVESTRINI, STORI, TADDEI, TOTI.

De Marchis dott. F. — *Considerazioni sopra alcuni casi d' echinococco del polmone.*

La gravità della localizzazione dell' echinococco nel polmone, e le difficoltà che offre la diagnosi, inducono l' O. a rendere noti quattro casi di questa forma morbosa, che ha avuto l' opportunità di osservare e di seguire nel loro decorso, e che gli sembrano degni di qualche considerazione specialmente riguardo alla sintomatologia ch' essi offrirono.

L'O. rileva che, quantunque ristretto il numero delle osservazioni, l' analisi de' sintomi presentati dagli infermi mostra però tra esse una rassomiglianza manifesta.

Gli infermi avevano goduto, fino ai primi sintomi della malattia, di una salute abitualmente buona.

In tutti i malati si ebbero, come sintomi precoci, disturbi funzionali dati dal dolore, dalla dispnea, dalla tosse, dall' emottisi.

Esaminando i suoi casi, l' O. dice che si deve dare importanza non solo al contrasto tra la sensazione di profonda depressione che accusano gli infermi e la conservazione delle masse muscolari e del pannicolo

adiposo sottocutaneo, che molte volte si osserva, ma anche al contrasto tra lo stato di nutrizione ben conservato e la presenza di altri fenomeni che potrebbero far pensare alla tubercolosi polmonare, quali i dolori toracici e le emottisi.

Nell' anamnesi de' 4 casi riferiti dall' O. si trova indicata, come una delle prime manifestazioni della malattia, la febbre, per lo più modica, più insistente in uno di essi (osservaz. IV). Nelle osservazioni dell'O., quando si presentò la febbre, certamente non esistevano fatti di suppurazione della ciste, perchè essa fu di breve durata, si presentò all' inizio della malattia ed i malati continuarono poi per lungo tempo a godere buona salute. Per conseguenza contrariamente all'opinione di *Davaine*, l'O. ammette che, nell' echinococco del polmone, la febbre possa essere l' espressione di un processo flogistico a carico del polmone, e di fenomeni transitorî infiammatorî pericistici (bronchite acuta, focolai di bronco-polmonite, polmonite), indipendentemente dalla suppurazione della ciste.

L'O. richiama l' attenzione sui sintomi riscontrati all' esame obbiettivo, che sono naturalmente diversi a seconda che l' echinococco è suppurato o no e si è aperto o meno ne' bronchi o nella pleura.

L' O. non può assolutamente accettare la tesi sostenuta da *Bird*, il quale volle elevare a segno patognomonico la limitazione netta della zona d' ottusità. In realtà questo sintomo è molto raro e non molto ben netto, e ciò si comprende pensando, come nelle vicinanze della ciste possono svolgersi de' fatti reattivi, congestizi od infiammatorî nella pleura o nel polmone atti a modificare le condizioni produttrici del fenomeno. A tali fenomeni infiammatorî pericistici si deve la instabilità de' sintomi che spesso si osserva nel decorso dell'echinococco del polmone, e su cui l' O. richiama l' attenzione. E l'O. rileva inoltre che, anche quando la ciste è aperta nei bronchi, si può avere una certa variabilità de' sintomi da un giorno all' altro, senza però che si abbia l' aggravarsi dello stato generale o la comparsa di movimenti febbrili, come quasi sempre si osserva in altri casi di bronchiectasie e di caverne, quando scompaiono momentaneamente i sintomi cavitari, e senza che la ricomparsa de' fenomeni cavitari sia preceduta da vomica.

Dalle cose esposte dall' O. risulta che i sintomi dell' echinococco del polmone isolatamente analizzati, non hanno in sè niente di caratteristico. L'O. crede però che una paziente anamnesi, l' attento ed insistente studio del malato porta spessissimo a rilevare più sintomi dell' echinococco del polmone, che a tutta prima non appaia. Qualcuno dirà che ne' casi dubbi la diagnosi potrà sempre essere rischiarata dalla

puntura esplorativa; però, dice l' O., se si riflette ai danni che possono da questa derivare, qualora non venga immediatamente seguita dall' intervento chirurgico, si comprenderà anche come sia necessario che il medico, prima di praticarla, abbia già fondati sospetti sulla diagnosi stessa ed abbia già disposto per l' atto operativo.

Infine l' O. dice che l' indagine radioscopica è di straordinaria importanza per la diagnosi di echinococco del polmone, e più volte questo recente mezzo d' investigazione rese facile ed evidente una diagnosi, che non si raggiunse per altre vie. L' O. ricorda in proposito il caso di un giovane avvocato, suo amico, nel quale un insieme di sintomi (emottisi ripetute, dolori toracici, tosse, dispnea, ecc.), nonostante uno stato generale florido e l' assenza costante de' bacilli di *Koch* nell' escreato, avevano fatto pronunciare ad una schiera d' illustri clinici la diagnosi di tubercolosi polmonare, mentre poi la radioscopia permise di rilevare l' esistenza di una ciste nel polmone.

Mya. Domanda se l' O. si è occupato del valore che può avere l' esinofilia nei casi in questione.

De Marchis. Risponde che all'esame del sangue, che fu praticato soltanto nell' osservazione IV, non fu riscontrato aumento delle cellule eosinofile del sangue; in quel caso, come si rileva dallo studio della storia clinica, la ciste, allorchè l' inferma fu dall' O. esaminata, era già aperta nei bronchi e in via di suppurazione. Non deve perciò recar meraviglia il non aver riscontrato aumento de' leucociti polinucleati eosinofili. Alla leucocitosi eosinofila si deve assegnare un valore sussidiario importante, assai utile nella diagnosi dell' echinococco, ma solamente finchè questo è vivo.

Buroi prof. E. — *Casistica chirurgica.*

Riferisco brevemente di tre casi, curati da me in questi ultimi mesi nella Clinica Chirurgica di Firenze, tutti molto interessanti per la importanza ed alcuno per la rarità del processo morboso ed anche per il risultato ottenuto colla cura operatoria.

I. Presento innanzi tutto questo tumore del colon discendente voluminoso quanto una testa di adulto. All' esame macroscopico sembrava un mixoma, ma con quello istologico resultò trattarsi di un mixosarcoma. In questo caso era specialmente importante il fatto della assenza dei disturbi intestinali, malgrado che il colon fosse attratto ed affondato nella massa neoplastica.

I tumori connettivali benigni o dotati di scarsa malignità, sono nell' intestino molto rari e rarissimi sono poi i mixomi. Nel 1900

Hertaux riuniva 50 casi di tumori benigni dei quali 4 adenomi, 3 fibromi, 32 miomi, 8 lipomi, 3 angiomi. Eragli forse sfuggito un mixoma del colon di *Kanthac* e *Furnivall* pubblicato nel 1896 nel numero del 21 novembre 1896 del *Brit. med. Journal*. Di questi 50 tumori soli 7 erano ubicati nel colon e non erano molto voluminosi; quindi raro il mio caso per la sede del tumore, per il volume e la natura sua.

Questo tumore nella mia malata, certa V. Matilde di anni 42, di Prato, era stato riconosciuto soli pochi mesi prima. La malata non aveva notato che un certo deperimento, ma nessun disturbo di una qualche importanza. Il tumore occupava il quadrante inferiore sinistro, sconfinando un poco in quello di destra; era assai duro, leggermente ineguale, mobile; non era palpabile dal retto; lo era dalla vagina nel fornice anteriore ed in quello laterale sinistro; spostavasi coll' utero o meglio l' utero si spostava coi movimenti impressi al tumore. Pensai a dei miomi sottosierosi. Come negli altri casi fin qui pubblicati la diagnosi fu fatta alla laparotomia e la ragione dei rapporti coll' utero si trovò in aderenze che esistevano col fondo di questo organo e col ligamento largo di sinistra.

Praticai la resezione del colon e la anastomosi termino-terminale. Mi sono servito in questo, come in casi analoghi, di un grosso bottone di *Murphy*, che adopero per assicurare bene la canalizzazione, per sostegno e per la successiva protezione alla sutura, che eseguo in due strati.

Il resultato fu ottimo e si conserva tale dopo alcuni mesi dalla operazione.

II. Il 2° caso è quello di Fortunato C. di Tavarnelle, che entrava in Clinica il 25 giugno u. s. con fenomeni chiari di occlusione intestinale che datavano da 5 giorni. Il malato aveva avuto 4 mesi avanti i sintomi classici di un attacco appendicitico ed un secondo dopo un mese. Sei giorni prima del suo ingresso in Clinica ebbe dolori forti all' addome, più accentuati nella fossa ileo-cecale. Purgatosi ebbe evacuazioni abbondanti, ma poi il ventre si chiuse ostinatamente ed insorsero i sintómi classici di una occlusione. Dolorabilità e resistenza maggiore nel quadrante inferiore destro, ventre completamente chiuso, disteso; polso frequente, aritmico, discretamente sostenuto; vomito evidentemente fecaloide.

Feci diagnosi di occlusione come successione di appendicite per fatti patologici periappendicolari.

Eseguii il taglio del *Roux* e trovai strangolata un ansa del tenue sotto l' appendice che col suo apice aderiva alla parete posteriore

del bacino. l'Appendice presentava in corrispondenza del suo estremo un pseudo-tumore infiammatorio, che potei distaccare ed asportare insieme ad essa. Spaccato questo tumore osservai come dall' interno si distaccassero dei corpiccioli del volume di un chicco di riso, che per i caratteri macroscopici ed anche per quelli microscopici resultarono analoghi ai corpi risiformi delle flogosi croniche, specie di quelle tubercolari. Nel caso speciale niente si trovò che autorizzasse a pensare ad una appendicite e peri-appendicite tubercolare. Interessante è questo reperto.

L' operato è in ottime condizioni e presto potrà considerarsi completamente guarito.

III. Il 3° caso è quello di una certa Carolina V., di 21 anno di Rocca S. Casciano.

Presa da un dolore violentissimo all' epigastrio mentre passeggiava la sera del 13 maggio u. s. cadde a terra quasi priva di sensi. Portata a casa sembrò che stesse meglio, il dolore si era molto mitigato; se nonchè presto distesosi il ventre che si fece diffusamente dolente, cominciò a provare dispnea, senso di angoscia. Non ebbe vomito e la mattina successiva ebbe una scarica ventrale. Fu portata all' Ospedale nel pomeriggio del giorno susseguente. Aveva ventre teso, contratto, molto dolente; scomparsa dell' area epatica; dispnea, polso piccolo frequente (140), stato angoscioso, assenza di vomito.

La malata da 4 o 5 mesi soffriva di turbe gastriche, accompagnate da forti dolori nel periodo della digestione. Non aveva avuto per questo nessuna precauzione.

Feci diagnosi di peritonite da perforazione di ulcera gastrica. Le orine erano normali. Eseguii una larga laparotomia mediana quasi su tutta la estensione della linea xifo-pubica.

Detti esito ad un' abbondante raccolta libera siero-purulenta. Feci accurata toilette asciutta dell' addome nei suoi recessi e delle anse intestinali che presentavano un induito fibrino-purulento; suturai la perforazione che trovai sulla faccia anteriore in prossimità del cardias. Posi due tamponamenti di garza uno in alto in corrispondenza della sutura gastrica, uno all' estremo inferiore della ferita addominale, che affondai nel *Douglas*. Le condizioni della malata ripresero. Mantenni per 8 giorni dieta assoluta, limitandomi alla somministrazione di clisteri nutritivi ed alla ipodermoclisi.

Ho la soddisfazione di potere presentare all' Accademia questa operata guarita. Essa oggi si nutrisce senza sofferenza anche di cibi solidi. Questo caso sta a conferma di quanto io diceva in una delle

nostre adunanze di quest' anno, presentando un altro caso guarito, che cioè nei casi di grave peritonite settica, quando ancora reggono sufficientemente il cuore ed i reni, conviene intervenire. La statistica non è brillante ma è di grande conforto il potere sottrarre qualcuno di codesti malati a certa morte.

Taddei prof. D. — *Ricerche cliniche sulla separazione endovescicale delle orine dei due reni.*

Il primo scopo di questa comunicazione è innanzi tutto quello di far rilevare l'importanza pratica che la separazione endo-vescicale delle orine ha per la diagnosi delle malattie renali.

Il secondo scopo è quello di riferire alcuni particolari di tecnica che la mia esperienza mi ha dimostrato utili.

Dei numerosi mezzi per ottenere la separazione delle urine dei due reni (1° compressione unilaterale di un uretere e raccolta delle urine dell' altro rene : 2° Sollevamento a tetto della superficie inferiore della vescica sulla linea mediana con strumenti vaginali o rettali : 3° Divisione per contatto sul trigone di un catetere a 2 vie costituente una minuscola diga : 4° Sepimentazione della vescica) oltre al cateterismo dell' uretere, quello che è maggiormente accolto ed al quale sembra destinato l' avvenire, è il metodo della sepimentazione della vescica, per opera di strumenti che, introdotti chiusi, permettono, una volta che sono in vescica, lo svolgimento di un setto mediano, che divide la vescica in 2 loggie.

Gli strumenti più noti sono quelli di *Luys* e di *Cathelin* l' uno a curva fissa, l' altro a curva graduabile ; di essi mi sono servito per queste ricerche.

Dalle ormai numerose divisioni endovescicali, che io ho praticato nella Clinica chirurgica di Firenze per incarico del mio maestro il prof. *Burci*, credo di poter dire che alcune modificazioni utili si possono introdurre nella tecnica descritta dagli autori.

Per il separatore del *Luys* queste modificazioni si possono riassumere nel modo seguente :

1° Invece di mettere il paziente in posizione assisa, solo dopo introdotto il separatore, conviene di metterlo in tale posizione fin dal principio dell' operazione per evitare il dolore che lo strumento determina quando il paziente fa dei movimenti.

2° Lavaggio preliminare abbondante della vescica con soluzione isotonica di NaCl invece che con soluzione di acido borico non antisettica e talora irritante.

3. Introduzione dello strumento a vescica piena d' acqua (capacità vescicale minima) invece che dopo introduzione di soli 30-40 gr. di liquido.

4° Lubrificazione del separatore con olio di vaselina sterilizzato invece che colle miscele antisettiche proposte.

5° Applicazione alle sonde dello strumento di 2 tubi lunghi 10 centimetri e chiusi con 2 pinzette. Si ha così libera la mano sinistra non occupata a chiudere gli orifici delle sonde al momento dell' applicazione dello strumento e si ottiene di avviare il sifone anche quando il padiglione dello strumento deve essere innalzato sopra il livello degli orifici ureterici.

6° Inutilità di tendere completamente la membrana.

7° Convenienza di affidare il sostegno del padiglione dello strumento al supporto di *Cathelin*, mentre la trazione dello strumento deve essere praticata dall' operatore durante tutta la durata dell'esame.

8° Convenienza di riconoscere se la divisione è ottenuta, mediante iniezioni unilaterali di soluzione isotonica prima della raccolta e mediante iniezioni unilaterali di liquido colorato dopo (soluzione 1 °/₀ di bleu di metilene).

9° Nei casi, nei quali la separazione manca, i mezzi più adatti per ottenerla sono l' aumento della trazione dello strumento e l' innalzamento del padiglione fino a formare anche un angolo di 45°-50° sull' orizzontale.

10° Nei casi di cistocele vaginale è utile l' applicazione di una particolare doccia vaginale fatta da me costruire e che presento all'Accademia. Essa ha lo scopo di respingere contro la curva vescicale del divisore la parete vaginale anteriore e quindi l' inferiore della vescica.

Le osservazioni 2-3-4-7-8 valgono anche per il separatore di *Cathelin*.

I vantaggi della graduazione della membrana del separatore di *Cathelin* sembrano teorici: il separatore a curva fissa di *Luys* offre maggiore sicurezza e minori inconvenienti.

Lo strumento di *Luys* ha un calibro totale minore mentre un calibro maggiore hanno le sonde.

Nelle vesciche a capacità minore di 100 grammi (cistite) entrambi gli strumenti presentano talora notevoli difficoltà di applicazione, determinano facilmente dolore ed emorragia. Nelle vesciche a capacità maggiore la separazione si ottiene più facilmente collo strumento di *Luys:* la membrana del separatore di *Cathelin* ha una resistenza troppo piccola e troppa facilità di piegarsi a destra o a sinistra.

Col separatore di *Cathelin*, se non si ottiene la divisione nei primi momenti, non è possibile ottenerla con modificazioni di posizione dello strumento o con altri artifizi.

Nelle vesciche flaccide a grande capacità (oltre 300 gr.), nei casi di cistocele vaginale la separazione collo strumento di *Cathelin* è impossibile.

La separazione endovescicale è impossibile o difficile con entrambi gli strumenti, nei seguenti casi: irregolarità e deformazioni vescicali (vescica a colonne, ipertrofia prostatica), cistite con capacità vescicale minima inferiore a cc. 100, restringimenti uretrali di alto grado.

La separazione, oltre che colla pratica delle iniezioni unilaterali, si può ritenere sicura nei casi di ematuria, di piuria assolutamente unilaterali, nei casi nei quali manca il sincronismo delle ejaculazioni dei due lati (ejaculazione alterna).

L' applicazione dei separatori endovescicali è in generale mal tollerata oltre i 45-40 minuti non tanto per il dolore, quanto per l' immobilità alla quale il paziente è costretto.

In generale la quantità di urina che si raccoglie in questo tempo è sufficiente per gli esami chimico, fisico, microscopico, batteriologico.

Il tasso dell' urea e dei componenti solidi dell' urina è di solito minore nell' urina raccolta colla separazione per la sua diluizione con acqua di lavaggio e forse anche per modificazioni renali di indole riflessa. Queste modificazioni possono spiegare le osservazioni di anuria iniziale, di oliguria totale, di poliuria iniziale, di poliuria totale.

I resultati della separazione sono tanto più sicuri se coadiuvati dalla cistoscopia.

Riferisco infine, per dimostrare il valore del metodo, varî casi clinici di anuria, piuria, ematuria unilaterali confermati in gran parte all' atto operativo: 2 casi di tumefazioni dell' ipocondrio destro (epatiche), che la separazione endovescicale dimostrò indipendenti da affezioni del rene destro; varî casi di lesioni renali bilaterali, per le quali si reputò controindicato ogni intervento chirurgico.

Silvestrini prof. R. (Camerino). — *Reazione febbrile provocabile nei tifosi e nei convalescenti di tifo.*

L' O. riferisce i resultati di alcune sue esperienze dirette a studiare la reazione febbrile che, con iniezioni ipodermiche di culture di tifo in brodo, si possono avere sia in tifosi che in convalescenti di febbre tifoide.

L'O. ha iniettato culture di varia età e prevenienza uccise al ca-

lore a grado vario ed ha ottenuti sempre dei rialzi di temperatura, da pochi decimi a qualche grado, che generalmente sono durati poche ore.

Banti. Domanda quale è l' idea direttrice alla quale sono informate le esperienze dell' O.

Silvestrini. Ha voluto provare per il tifo quanto si fa ora per la tubercolosi, e cioè, inoculando culture sempre meno attenuate, cercare di abituare durante la malattia, l' organismo a vincere più rapidamente l' infezione tifosa in corso.

Pieraccini. Confessa che ha ricevuta una impressione non gradita dalle ricerche dell' O., che si è servito dei malati come di soggetti da esperimento di laboratorio.

Banti. Crede non si possa ripetere per il tifo, malattia acuta, quanto si sta tentando per la tubercolosi, malattia eminentemente cronica, e cioè di ottenere la vaccinazione durante la malattia. In quanto poi a servirsi della reazione provocata dall'O. come mezzo diagnostico crede si debba andare anche più a rilento di quello che si fa per la tubercolina.

Mya. Le reazioni violente ottenute dall' O., non possono non impressionare: il discredito nel quale è caduta la tubercolina si deve principalmente alla violenza delle reazioni febbrili che si ottengono con dosi anche minime.

Silvestrini. Portando qui i resultati delle sue esperienze, prevedeva che le forti reazioni avrebbero un poco impressionato. Osservando accuratamente da sè i suoi malati, può assicurare che le iniezioni e i successivi rialzi termici sono stati sopportati benissimo, senza nessuno inconveniente successivo. Crede anche egli che la dose impiegata da lui possa essere ridotta seguendo l' esempio della tubercolina.

Il Segretario degli Atti
L. Picchi.

Domenico Cesare Bartolini, *Responsabile.*

CONTRIBUTO
ALLA ETIOLOGIA DEGLI AVVELENAMENTI PER CARNE [1].

DOTT. N. TIBERTI
PROFESSORE DI PATOLOGIA GENERALE NELL'UNIVERSITÀ DI FERRARA.

Distinzione degli avvelenamenti per carne.

I così detti avvelenamenti per carne, la cui natura infettiva fu specialmente dimostrata dal *Gärtner* (1) e dal *van Ermengem* (2) hanno in questi ultimi tempi acquistata una singolare importanza, sia per la frequenza ognora crescente, con cui si manifestano, sia per la gravità dei sintomi, con cui si presentano.

La frequenza di questi avvelenamenti è dimostrata dal fatto che l'*Ostertag* (3) in un periodo di 23 anni, dal 1880, ha enumerate 90 epidemie circoscritte, derivanti dall'uso di carni infette, con 4000 ammalati. La sindrome morbosa presentata dagli ammalati è in generale delle più allarmanti e non di rado è seguìta dall'esito letale.

Quando si parla di avvelenamenti per carne conviene fare una distinzione netta fra quei casi che si verificano in seguito al consumo di carni guaste per processi putrefattivi, dovuti a bacteri saprogeni; quelli che dipendono dalla ingestione di carni che appartenevano ad animali sani, ma sulle quali, dopo la macellazione, si localizzò uno speciale bacillo anaerobio, sporigeno,

[1] Queste ricerche furono praticate in parte nel Laboratorio di Patologia generale dell'Università di Ferrara, in parte in quello del R. Istituto di Studi superiori in Firenze, diretto dal Prof. *Lustig*, al quale sento il dovere di porgere i miei più vivi ringraziamenti per i suggerimenti e i consigli, di cui mi fu largo.

scoperto dal *van Ermengem* e noto sotto il nome di *bacillus botulinus*; e quelli infine che sono provocati da carni fresche o insaccate o in altra maniera conservate, provenienti da animali (bovini, suini, capre, di rado cavalli), che già *intra vitam* erano affetti da processi settici, enterici, di rado pioemici.

Tralasciando di occuparmi dei casi di intossicazione dovuti a veleni batterici esistenti nei cibi putrefatti, casi che, a dir vero, sono alquanto rari, credo opportuno di intrattenermi brevemente sui casi che costituiscono gli altri due gruppi. E noterò subito che, mentre nel botulismo non tutte le carni di uno stesso animale riescono tossiche, ma solo alcune parti di esse, e precisamente quelle, nelle quali si fissò il *bacillus botulinus* e vi elaborò la sua tossina, nei casi appartenenti all' altro gruppo, che possiamo designare come casi di *gastro-enterite infettiva alimentare*, tutte le carni dell'animale ammalato possono riuscire nocive e tanto più lo saranno gli organi interni, quali il fegato, i polmoni, la milza, i reni, nei capillari dei quali si trovano specialmente accumulati i bacteri specifici della malattia, da cui l' animale era affetto.

Tanto i fenomeni dovuti al botulismo quanto quelli che caratterizzano la gastro-enterite infettiva alimentare, dipendono dall'azione di speciali veleni, elaborati dai rispettivi microrganismi; ma, mentre la cottura distrugge la tossina botulinica e rende innocue le carni inquinate dal *bacillus botulinus*, non è sempre sufficiente a scongiurare i pericoli derivanti dall'uso di carni di animali, che durante la vita presentavano le infezioni, cui sopra alludevo. In altre parole il germe della gastro-enterite alimentare, germe del quale parlerò a lungo in seguito, fabbrica una tossina che resiste alla temperatura di 100° e perfino 120°, mentre la tossina del *bacillus botulinus* viene distrutta da una temperatura di 80° per 30′.

Tanto le carni che determinano il botulismo, quanto quelle che provocano la gastro-enterite infettiva alimentare, non presentano, nella maggior parte dei casi, alterazioni apprezzabili. Sovente esse non differiscono affatto nè all' aspetto, nè all' odore, nè al sapore, nè alla consistenza, dalle carni sane e in ciò va specialmente ricercata la ragione per la quale dette carni riescono più volte fatali a chi ne fa uso.

Una sintomatologia speciale distingue i casi di botulismo da quelli di gastro-enterite infettiva da ingestione di carne, e che, con *B. Fischer* (4), potremmo anche designare come casi di *avvelenamento da carne nel senso stretto della parola.* Nel botulismo prevalgono i sintomi a carico del sistema nervoso: paralisi dei muscoli oculari e degli arti, ptosi; la pupilla è midriatica; si ha difficoltà a deglutire. Non è infrequente la ritenzione di orina. La voce diventa afona. L'intelligenza si mantiene integra; manca la febbre ed in generale non si manifestano sintomi da parte del tubo gastro-enterico. Nell'altro gruppo di avvelenamenti da carne invece i sintomi di una gastro-enterite acuta, più o meno grave, costituiscono i fenomeni principali del quadro morboso.

Si noti inoltre che i sintomi del botulismo si manifestano in generale 24-36 ore dopo il pasto, mentre quelli della gastro-enterite infettiva alimentare appariscono in generale dopo 6-12 ore dalla ingestione della carne infetta e talvolta, come nel caso da me osservato, anche prima. La mortalità, che in questi ultimi casi non supera in generale il 2-5 %, nei casi di botulismo raggiunge perfino il 25-30 %.

Infine tanto il botulismo, quanto la gastro-enterite consecutiva all'ingestione di carne infetta, si distinguono per speciali alterazioni anatomiche.

Nel botulismo infatti si hanno gravi alterazioni delle cellule nervose, la loro cromatolisi e il loro completo disfacimento; il rigonfiamento torbido e la degenerazione grassa degli epiteli renali e delle cellule epatiche. Non manca mai l'iperemia di tutti gli organi e spesso si hanno emorragie puntiformi sottomucose nello stomaco e nell'intestino, nel fegato, nei reni, nel sistema nervoso. Nella gastro-enterite infettiva da carne il quadro anatomo-patologico è il seguente: mucosa dello stomaco e dell'intestino arrossata, iperemica, con chiazze emorragiche sparse qua e là. I follicoli solitari e le placche del *Peyer* sono notevolmente tumefatti. Vi ha tumore di milza. Iperemia del rene, talvolta nefrite acuta; iperemia del fegato.

Detto così brevemente della natura e della essenza degli avvelenamenti da carne in generale, e stabilita nettamente la differenza fra il botulismo e la gastro-enterite infettiva alimentare,

prima di parlare dei casi di intossicamento da me osservati, che appartengono a quest'ultima categoria, credo utile, lasciando da parte il botulismo [1], esporre un

Cenno storico intorno agli avvelenamenti da carne propriamente detti.

I primi a dimostrare la natura batterica specifica degli avvelenamenti da carne furono il *Gaffky* e il *Paak* (5), i quali nel 1885 in Röhrsdorf da salsiccie fatte con carne di cavallo, che avevano prodotti 80 casi di gastro-enterite, uno dei quali terminato coll'esito letale, isolarono un microrganismo che si addimostrò fortemente virulento per le cavie, i topi e le scimmie.

Successivamente nel 1888 il *Gärtner* (1) osservò a Frankenhausen 57 casi di avvelenamento per carne di vacca. La maggior parte degli intossicati avevano mangiata la carne cotta, qualcuno l'aveva mangiata cruda: tutti avevano presentato fatti più o meno gravi di una gastro-enterite. In un operaio, che mangiò una libbra e mezza di carne cruda, l'intossicazione si svolse con fenomeni gravissimi e terminò colla morte. Il *Gärtner* dalla carne in questione isolò un microrganismo che egli designò col nome di *bacillus enteritidis*, del quale dette una descrizione esatta e completa.

Dopo qualche anno dalle ricerche del *Gärtner*, nel 1893, il *Basenau* (10) dalla carne di una vacca macellata isolò un germe, al quale egli dette il nome di *bacillus morbificans bovis*, microrganismo, che, tanto dal punto di vista morfologico, quanto da quello biologico, aveva molti punti di contatto con quello isolato dal *Gaffky* e dal *Paak*. Questo microrganismo del *Basenau*,

---

[1] In questo studio non sono compresi neppure quei casi conosciuti sotto il nome di ictiosismo, mitilismo, ecc., alla cui conoscenza hanno molto contribuito il *Lustig* (6), il *Galeotti* (7) e lo *Zardo* (8). Io stesso (9) ho studiate le alterazioni anatomiche provocate negli animali da esperimento da un microrganismo isolato nel Laboratorio di Patologia generale di Firenze da alcuni molluschi (*Murex brandaris*), che produssero casi di avvelenamento in chi ne mangiò. E così anche non vengono considerati i casi straordinariamente rari di avvelenamento, derivanti dall'uso di carni di animali affetti da carbonchio, rabbia, actinomicosi, tubercolosi, ecc., e neppure i casi di intossicazione con carni contenenti veleni somministrati come medicamenti agli animali.

somministrato per via gastrica a topi, ratti, cavie si mostrò eminentemente virulento per questi animali. I cani e i gatti furono refrattari alla iniezione ipodermica di culture pure del detto germe, per il quale invece si mostrarono molto suscettibili i conigli e le capre.

Le infezioni sperimentali prodotte con questo microrganismo avevano un decorso molto rapido. Dalle culture di esso non fu possibile isolare sostanze tossiche.

Il *Karlinski* (11) in una epidemia di gastro-enterite acuta, consecutiva ad ingestione di carne di capra, l'*Holst* (12) in un'altra epidemia simile verificatasi in Gaustadt nel 1891 (81 casi, 4 dei quali terminati colla morte), il *Poels* e il *Dhont* (13) a Rotterdam nel 1892 isolarono rispettivamente un microrganismo identico a quello del *Gärtner*.

Chi contribuì moltissimo ad illustrare l'argomento, di cui ci occupiamo, fu il *van Ermengem* (14), il quale coi suoi classici studi su due avvelenamenti da carne, svoltisi in forma epidemica, uno a Moorseele nel 1892, l'altro a Gent nel 1895, confermò ed ampliò i resultati dei suoi predecessori, specialmente del *Gärtner*. Nell'epidemia di Moorseele, in seguito ad ingestione di carne di due vitelli che durante la vita avevano presentato diarrea profusa, ammalarono 80 persone con fenomeni gravi di gastro-enterite: 4 di essi morirono. La maggior parte degli intossicati aveva mangiata la carne cotta. I primi fenomeni della malattia erano apparsi qualche ora dopo il pasto, solo in un caso seguìto da morte si manifestarono dopo 4 giorni.

Dagli organi dei vitelli il *van Ermengem* isolò un microrganismo con tutti i caratteri del *bacillus enteritidis del Gärtner*.

Il *van Ermengem* osservò, cosa a cui ho già accennato, che i veleni elaborati dal bacillo resistevano alla temperatura di 100°-120°.

Nell'epidemia di Gent l'avvelenamento fu cagionato da salsiccie fatte con carne di majale e di bue. Le persone colpite furono 12, di cui una morì. Quest'ultima alla necroscopia presentava: gastroenterite, degenerazione grassa del fegato, iperemia dei polmoni. Durante la vita aveva presentato albuminuria.

Dalla maggior parte delle salsiccie incriminate, come pure dagli organi interni e dal succo muscolare del morto, il *van Er-*

mengem riuscì ad isolare un microrganismo che si mostrò patogeno per i conigli, le cavie e i topi; non lo fu mai per i cani.

Un bacillo molto simile a quello del *Gärtner* è quello isolato dallo *Schaef* (15), in Horb nel 1896, da alcune salsiccie confezionate con carne di majale e di vitello, dal *Barker* (16), dal *Günther* (17), dal *Silberschmidt* (18) e dal *Durham* (19).

Importanti sono anche le osservazioni di *Känsche* (20), il quale ebbe luogo di studiare l'epidemia verificatasi a Breslavia nel 1893. In seguito al consumo della carne di una vacca, abbattuta dopo il parto, ammalarono di gastroenterite 80 persone, dopo 3 a 16 ore dalla ingestione anche di piccola quantità di carne cruda. Nessuno degli ammalati morì, ma tardarorono molto a ristabilirsi. Cani e gatti nutriti con questa carne non presentarono fenomeni morbosi. Ammalarono bensì i topi. Dalla carne, che aveva causato i fatti di intossicamento, *Känsche* isolò un microrganismo detto *bacillus breslaviensis*, che, secondo la maggior parte degli AA., sarebbe del tutto identico al bacillo del *Gärtner*.

Il *Fischer* (4) fino al 1902 nell'Istituto d'Igiene di Kiel, nel corso di un decennio, ebbe più volte occasione di fare ricerche su carni sospette di aver prodotto avvelenamenti e in 2 casi potè isolare il *bacillus enteritidis* del *Gärtner*.

Nel 1898 in Aertryck il *De Nobele* (21) dalla carne di un vitello, che aveva prodotto fatti di avvelenamento, isolò un microrganismo del tipo di quello isolato dal *Känsche* nei casi verificatisi a Breslavia. Detto microrganismo non fu ritrovato nel sangue e negli organi di uno che soccombette alla infezione.

Lo stesso *De Nobele*, in casi di avvelenamento da carne che ebbero luogo a Brügge trovò il bacillo del *Gärtner*.

Il *von Drigalski* (22) studiò casi di intossicazione da carne di cavallo verificatisi a Neunkirchen nel maggio 1903. Un notevole numero di persone ammalarono contemporaneamente in maniera acuta coi fenomeni di un violento catarro gastro-intestinale. Tre pazienti morirono. Furono praticate ricerche sulle deiezioni alvine dei malati. Mentre le culture da queste ultime non diedero alcun particolare risultato, le culture dagli organi di uno dei morti e dalla carne di cavallo misero in evidenza il *bacillus enteritidis* del *Gärtner*. I pazienti avevano mangiata la carne cotta.

I fenomeni dell'avvelenamento, consistenti in disturbi gastro-enterici e nervosi, si manifestarono in 6-12 ore. Nei casi terminati colla morte la durata della malattia fu di appena 24 ore o meno. Alla necroscopia non si riscontrarono lesioni anatomiche degne di nota.

Nel 1904 il *Fokker* e il *Philipse* (23) fecero ricerche batteriologiche sulla carne di un vitello ucciso e sugli organi di un fanciullo che, per aver mangiato detta carne, era morto. Nove o dieci persone, per essersi cibate della stessa carne, ammalarono gravemente con sintomi di gastro-enterite. Gli AA. isolarono, oltre che un bacillo sporigeno, simile al bacillo del carbonchio, il *bacillus enteritidis* del *Gärtner*.

Il *Delépine* (24) nello stesso anno osservò una epidemia di diarrea in Derby, causata da ingestione di carne di majale: da detta carne e dalle deiezioni alvine degli ammalati egli isolò del pari il bacillo ora rammentato.

Osservazioni analoghe furono fatte dal *Babes* (25), dal *Pottevin* (26), dallo *Zupnick* (27), dal *Krehl*, *Kayser* e *Cohn* (28) e dal *Berger* (29).

In base a tutte queste ricerche si può oggidì ritenere come sicuramente dimostrato che il momento etiologico delle gastro-enteriti infettive alimentari sia rappresentato dal *bacillus enteritidis* del *Gärtner*, del quale, come vedremo in seguito, sono stati fatti diversi tipi.

Osservazioni personali.

Lo scorso gennaio in Bologna si verificarono alcuni casi di grave intossicamento, consecutivi ad ingestione di salsiccie, uno dei quali in persona di Z. I., di anni 19, tramviere, terminato colla morte.

Lo Z. mangiò circa 60 gr. di salsiccia cruda la mattina del 13 gennaio verso le ore 8 $^1/_2$. Dopo circa un'ora avvertì senso di nausea, dolore, bruciore all'epigastrio, vomito che si andò mano a mano accentuando ed era costituito da un liquido muco-acquoso, verdastro, con pochi residui alimentari. Ancora più tardi sopravvennero fatti gravi a carico del sistema circolatorio e nervoso. Verso sera l'ammalato avvertì un lungo ed intenso brivido

di freddo, seguìto da febbre: cefalea, vertigini, angoscia precordiale, crampi agli arti inferiori, dispnea. Nella notte dal 13 al 14 gennaio si verificarono 4 o 5 scariche alvine, delle quali 1 o 2 involontarie. Il giorno successivo, 14 gennaio, il medico trovò polso piccolissimo, filiforme. Sensorio ottuso. Deviazione coniugata dei bulbi oculari, pupille midriatiche, qualche crampo agli arti inferiori. La voce non era afona. Già dalla notte si era stabilita anuria completa, che durò tutto il 14 gennaio, fino al momento della morte, che avvenne verso l'una del 15 gennaio.

Lo Z. adunque non sopravvisse che 40 ore alla ingestione della salsiccia.

Alla necroscopia fu riscontrato quanto segue:

Vasi venosi meningei fortemente dilatati. Nel cervello iniezione vasale molto cospicua. Nelle pleure e nel pericardio assenza di liquido. Lieve ipostasi e lieve edema polmonare. Cuore flaccido; fegato lievemente aumentato di volume; sua consistenza diminuita. Al taglio, forte iniezione vasale. Milza iperemica. Reni flaccidi. Sostanza corticale giallognola; sostanza midollare fortemente iperemica. Le pareti dello stomaco si presentavano lievemente ispessite. Sottomucosa iniettata, con piccole chiazze emorragiche sparse irregolarmente. L'intestino tenue ed il crasso contenevano un liquido poltaceo verdastro, di odore sgradevolissimo. Il duodeno e la porzione alta e media dell'ileo apparivano fortemente distesi. Mucosa pallida, alquanto edematosa con vasi iniettati. La parte inferiore dell'ileo fino al cieco presentava numerose chiazze emorragiche. La mucosa era molto edematosa. Follicoli solitari e placche del *Peyer* molto rilevati ed ingrossati. Intestino crasso fortemente disteso ed iperemico.

Contemporaneamente al caso dello Z. si verificarono molti altri casi di intossicamento: 11 di questi sono registrati negli atti del procedimento penale, istituitosi a Bologna; di altri ho avuto notizia dai medici di quella città, che ebbero occasione di curarli. In tutti i casi si ebbero fenomeni di gastro-enterite acuta, con febbre, dolori ventrali e forte depressione nervosa.

Nelle deiezioni alvine di 4 dei suddetti ammalati l'esame batteriologico rivelò un microrganismo, che per i suoi caratteri fu identificato col *bacillo paratifico B.*

È notevole il fatto, sul quale tornerò in seguito, che lo Z. mangiò la salsiccia cruda; tutti gli altri la mangiarono cotta.

Tutte le persone che andarono incontro ai suddetti fatti di intossicamento si erano cibate di salsiccie, le quali si aveva ragione di ritenere che avessero la stessa provenienza, nel senso che fossero state confezionate nel laboratorio di una sola ditta e poi distribuite a diversi rivenditori al minuto. L'autorità giudiziaria di Bologna procedè ad un sequestro su larga scala di carne suina insaccata in alcuni negozi, nei quali gli intossicati dicevano di aver acquistata la salsiccia incriminata e ne affidò a me l'esame batteriologico.

Credo opportuno premettere che all'esame macroscopico i campioni di salsiccie da me esaminati apparivano ottimamente conservati, per la qual cosa era da escludersi in modo assoluto che i fenomeni morbosi presentati da coloro che di dette carni si erano cibati dipendessero dall'essere queste alterate per processi putrefattivi.

Eliminata questa supposizione, le mie indagini furono dirette alla ricerca del *bacillus botulinus,* quantunque il quadro morboso presentato dagli intossicati non fosse stato quello del botulismo classico. Le culture anaerobiche, opportunamente praticate con tutti i campioni di carne insaccata, che io avevo a mia disposizione, mi fecero escludere in essi la presenza di questo germe.

Colle culture aerobiche isolanti mi proposi allora di studiare sistematicamente la flora batterica di detti campioni e di vedere se fra i germi che la componevano ne esistesse qualcuno patogeno per gli animali da esperimento.

L'esame batteriologico veniva praticato nel modo seguente: per mezzo di una lama arroventata sterilizzavo in più punti la superficie esterna della salsiccia ed in corrispondenza di questi punti praticavo con un bisturì sterilizzato una incisione nell'involucro. Coll'aiuto di una pinza debitamente sterilizzata prelevavo dall'interno della salsiccia dei frammenti di carne, che introducevo in tubi di brodo. Mettevo questi tubi nel termostato a 37° per 24 ore. Da questo brodo, allorchè era fortemente intorbidato, praticavo culture isolanti in agar ed in gelatina nelle scatole del *Petri.*

Da queste culture, come era facilmente prevedibile, io ottenni

diverse specie batteriche; cocchi, sarcine, bacilli del fieno ed altre forme bacillari, che si trovano abbondantemente diffuse nell'ambiente esterno e che si mescolano alla carne insaccata, durante le manipolazioni che questa subisce.

Tutti questi germi si dimostrarono destituiti di qualsiasi potere patogeno per gli animali da esperimento.

L'osservazione giornaliera accurata delle piastre in agar ed in gelatina mi rivelò, accanto alle colonie dei germi ora accennati, la quasi costante presenza di colonie, che ad occhio nudo e meglio ancora con un debole ingrandimento, avevano un aspetto bianco-grigiastro, iridescente, tanto da ricordare le colonie del *bacterium coli:* solo differivano da queste in ciò che spesso la loro parte marginale appariva finamente granulosa e un po' striata.

Fu a queste colonie che io rivolsi in modo particolare la mia attenzione ed il microrganismo da esse ottenuto in cultura pura nei diversi mezzi nutritivi, si addimostrò eminentemente patogeno per i topi, le cavie ed i conigli.

Caratteri morfologici, di colorazione e culturali del microrganismo patogeno isolato dalle salsiccie.

Il germe patogeno or ora ricordato ha la forma di un bastoncello, che nelle culture molto giovani è brevissimo, tanto da sembrare un cocco; nelle culture di qualche giorno la lunghezza di esso è circa il doppio della larghezza e nelle culture vecchie si hanno forme un po' più lunghe. Questi bastoncelli si presentano spesso isolati, o riuniti a due, meno di sovente riuniti a tre o più. Solo straordinariamente di rado si osserva la formazione di filamenti.

Osservati in goccia pendente, questi microrganismi si mostrano dotati di attivi movimenti. Essi attraversano rapidamente il campo microscopico, non col movimento serpentiniforme, proprio del bacillo di *Eberth*, ma direttamente, a guisa di una freccia. Facendo il paragone della mobilità di questo germe con quella del bacillo del tifo (servendomi all'uopo di culture della stessa età e operando colle medesime modalità), potei osservare con una notevole costanza che il germe in questione era dotato di una mobilità maggiore del bacillo tifico.

Questo microrganismo si colora bene coi comuni colori di anilina. Talvolta mi è accaduto di osservare che esso si colorava molto intensamente nella parte centrale, meno alle estremità: ciò si verificava specialmente nei bacteri coltivati in gelatina.

Esso non resiste al metodo del *Gram*, e adoperando il metodo del *De Rossi* per la colorazione delle ciglia se ne contano in numero di 5-8, notevolmente lunghe ed impiantate ai lati del microrganismo.

I caratteri culturali del germe in questione sono i seguenti: si sviluppa rapidissimamente ed abbondantemente alla temperatura di 32°-35°, ma si sviluppa bene anche a 18°-20°.

Il brodo viene intorbidato fortemente ed in modo uniforme. Talvolta i microrganismi formano dei fiocchetti che cadono in fondo al tubo; tal'altra formano alla superficie del brodo una sottile pellicola, che si rompe facilmente agitando il tubo stesso. Nella gelatina in piastre si sviluppa sotto forma di colonie piccole, biancogrigiastre, che, come sopra ho detto, si presentano nei loro margini finamente granulose e un po' striate. Nella gelatina per infissione si ha alla superficie la formazione di una patina spessa, di colorito bianco-grigiastro, talvolta fortemente increspata. Nel canale d'infissione i microrganismi si sviluppano scarsamente e la gelatina non viene affatto fluidificata.

Sulle piastre di agar si hanno colonie grigiastre, che hanno presso a poco gli stessi caratteri delle colonie sviluppatesi nella gelatina. Le culture per strisciamento nell'agar a becco di clarino danno una patina grigia piuttosto abbondante.

Sulle patate questo microrganismo dà una membrana densa, umida, giallognola. Esso non coagula il latte, nel quale vegeta benissimo e che dapprima mostra reazione acida. Dopo una diecina di giorni la reazione diventa alcalina e il latte tende a divenire trasparente.

Nel siero di latte alla *Petruschky* (siero di latte neutralizzato e addizionato col 5 °/₀ di tintura di laccamuffa) il germe in questione si sviluppa rigogliosamente. Il colore bleu del terreno nutritivo assume una tinta rossa lievissima: quindi avviene una decolorazione; più tardi una colorazione bleu che comincia dalla superficie e si estende a tutto il siero.

In agar a becco di clarino, con aggiunta di tornasole, lungo lo sviluppo della patina bacterica, si ha una colorazione bleu chiara. Nell' agar lactosato con aggiunta di tornasole non si ha alcuna reazione. Nell' agar con aggiunta di glucosio o di mannite si ha una notevolissima fermentazione con sviluppo di gas. Questo fatto è più spiccato se si fanno le culture anaerobiche.

Nell' agar con glucosio (0.3 °/₀) e rosso neutro (1 °/₀ di una soluzione concentrata) si ha, dopo 24-36, ore una leggera fluorescenza. Infine il detto microrganismo non produce indolo.

Esperienze sugli animali.

Col microrganismo isolato dalle salsiccie io infettai per diverse vie topi bianchi, cavie e conigli, determinando costantemente in questi animali una setticemia mortale.

Per *inoculazione sottocutanea* di dosi minime di cultura pura in brodo del detto microrganismo, i topi e le cavie morivano dopo 2-3, al massimo 4 giorni. I conigli dopo 48-56-72 ore. Gli animali, dopo alcune ore dalla inoculazione, si mostravano fortemente abbattuti e qualche ora prima della morte presentavano fenomeni di ipotermia. Alla sezione riscontrai, macroscopicamente, in ogni caso una iperemia intensa di tutti gli organi; aumento di volume della milza e dei reni. Fegato anch'esso aumentato di volume, molle, facilmente lacerabile, di colore rosso intenso. In qualche animale ebbi ad osservare una infiltrazione emorragica nel connettivo sottocutaneo, in corrispondenza del punto d' inoculazione. Nel sangue del cuore e negli organi, tanto coi preparati, quanto colle culture, si osservavano numerosi bacteri non resistenti al *Gram* ed aventi i medesimi caratteri del microrganismo sopra descritto.

I reperti microscopici furono costantemente gli stessi che si riscontrano negli intossicamenti acuti, sicchè li accennerò brevemente.

Nella milza si ha una notevole iperemia vasale e si osservano numerosi macrofagi e cellule giganti polinucleate, come espressione della aumentata funzionalità emocitolitica e leucocitolitica dell'organo. In alcuni casi nei follicoli e nella polpa splenica si osserva una evidentissima necrosi ialina. Nel fegato il fatto che più colpisce è

l' intensa iperemia. I capillari sono enormemente dilatati e comprimono e spostano le trabecole epatiche. Qua e là si osservano focolai di necrosi e intorno ai vasi si ha una cospicua infiltrazione parvicellulare. In tutti gli organi, ma particolarmente nel fegato, si osservano numerosi emboli micotici di diversa grandezza. Praticando sulle sezioni il metodo di *Gram* si osserva che i microrganismi costituenti detti emboli si decolorano. Nei reni gli epiteli dei canalicoli contorti sono in preda a rigonfiamento torbido. Nei glomeruli si hanno fatti di una glomerulite acuta. Nei polmoni, nell' interno degli alveoli, si notano numerosi globuli rossi, qualche globulo bianco e filamenti di fibrina. Anche negli spazi interalveolari si ha presenza di sangue. Iperemia dello stomaco e dell' intestino, con scarsi focolai emorragici.

Il detto mircrorganismo fu inoculato anche per *via endovenosa* nella vena marginale dell' orecchio del coniglio. Gli animali inoculati furono cinque e morirono in 36-48 ore. Alla sezione, macroscopicamente, si notava iperemia di tutti gli organi, i quali però non erano considerevolmente aumentati di volume. I fatti emorragici nello stomaco e nell' intestino erano più evidenti che nel caso precedente. All'esame microscopico non si osservavano fatti degenerativi, ma, oltre alla iperemia, si notavano numerosi emboli micotici.

Tre conigli e quattro cavie furono inoculate col microrganismo su menzionato *per via peritoneale.* La dose di cultura adoperata fu di $^1/_4$-$^1/_2$ ansa per cavie di 350 gr. di peso; 1 ansa per conigli di 1200 gr. Tanto le prime, quanto i secondi presentavano un forte stato di abbattimento e la morte era preceduta da uno stato soporoso. Gli animali sopravvissero alla inoculazione in media 4-5 giorni, presentando dapprima aumento di temperatura, indi ipotermia delle parti periferiche. Alla necroscopia ebbi in tutti i casi a riscontrare una peritonite il più delle volte con essudato sieroso, talvolta fibrino-purulento. Il cuore ed il fegato in qualche caso erano degenerati in grasso. Milza modicamente aumentata di volume. La mucosa dell' intestino tenue notevolmente iniettata, l' intestino stesso ripieno di un liquido fluido, mucoso. Nello stomaco, oltre l' iniezione vasale, si notavano delle emorragie puntiformi della sottomucosa, con qualche rara erosione. Intestino crasso nulla di notevole.

In un coniglio le capsule surrenali erano tumefatte e alla sezione presentavano dei focolai emorragici. Tanto nell'essudato peritoneale, quanto negli organi interni e nel sangue del cuore, si riscontrava una enorme quantità di bacilli che presentavano tutti i caratteri morfologici, culturali e biologici di quelli inoculati.

A topi, conigli e cavie somministrai anche culture del bacillo patogeno da me isolato *per via gastrica.* I primi morirono nello spazio di 3-4 giorni, presentando diarrea profusa e fenomeni paretici delle estremità posteriori; le cavie ed i conigli sopravvissero in media 8-10 giorni. Alla necroscopia talvolta non mi accadde di riscontrare che una iperemia più o meno intensa di tutti gli organi. In altri casi notai modico tumore di milza e del fegato. Infiammazione emorragica del tubo intestinale. Intestino ripieno di liquido giallastro. Tumefazione dei follicoli solitari e delle placche del *Peyer.* Nel fegato, all'esame microscopico, notai i focolai necrotici, descritti a proposito della inoculazione del germe per via sottocutanea. Nel polmone, oltre l'intensa iperemia, esistevano focolai di broncopneumonite. Dal sangue del cuore e dalla milza ricavai in cultura pura il microrganismo col quale avevo alimentati gli animali.

Oltre che colle culture intere del detto germe, praticai esperienze anche con una cultura filtrata. A questo scopo mi servii di una cultura di dieci giorni di età, filtrata attraverso un filtro *Berkefeld.* Inoculai con essa sottocute 4 cavie, con dosi oscillanti da mezzo ad un cc. Tutti gli animali morirono nello spazio di 2-4 giorni. A 5 topi somministrai, mescolato col latte, detto brodo filtrato ed anch'essi morirono. Alla necroscopia in tutti i casi, oltre l'intensa iperemia di tutti gli organi, osservai degenerazione grassa in lieve grado del fegato e del miocardio. Null'altro di notevole.

Volli anche vedere se questo germe fabbricasse tossine resistenti al calore. Riscaldai dapprima a 75° per 12′ una cultura in brodo di 18 giorni di età. Inoculai in 4 cavie (del peso medio di 250-280 gr.) e in tre conigli (del peso di 1200 gr. circa) detta cultura riscaldata, in dose di 0.5 cc. Un coniglio e due cavie rimasero in vita. Una cavia morì dopo 52 ore, l'altra dopo 4 giorni. Dei due conigli uno sopravvisse due giorni, l'altro cinque. Alla necroscopia il reperto fu uguale a quello che si ottenne per inoculazione della tossina, che non aveva subìto alcun riscaldamento.

In quattro cavie iniettai nel cavo peritoneale dosi oscillanti da mezzo a un cc. di una cultura in brodo ricavata dalle salsiccie di 15 giorni di età, riscaldata per 10′ a 80°. Due di queste cavie rimasero in vita, le altre due morirono, una dopo 3 giorni, l'altra dopo 7.

Anche una cultura in brodo della stessa età, riscaldata a 100° per 10′, inoculata sottocute e nel peritoneo di quattro cavie, si addimostrò dotata di potere tossico.

Un'altra cultura dello stesso microrganismo, ricavata dal sangue del cuore di un coniglio con esso infettato, fu tenuta per 12 giorni a 37°. Fu quindi riscaldata per 2 ore a 70°. Iniettata in piccole dosi nelle cavie e nei conigli per via ipodermica, uccise tutti gli animali.

Si noti che tanto questa cultura, quanto le altre culture filtrate o riscaldate, di cui sopra ho parlato, risultarono, all'esame batteriologico, prive di germi viventi, in quanto che le culture fatte con esse risultarono costantemente sterili. Dal che si deduce che il bacillo patogeno, da me isolato dalle salsiccie, elabora veleni solubili, resistenti al calore, che anche da soli, senza l'intervento di germi viventi, possono produrre una intossicazione il più delle volte mortale.

Dopo aver descritti i caratteri morfologici e culturali del bacillo delle salsiccie e dopo averne dimostrato il potere eminentemente patogeno per gli animali da esperimento, resta a risolvere una questione di grandissima importanza: rimane cioè a vedere il

Rapporto del germe da me isolato coi casi di intossicamento verificatisi a Bologna.

Per poter rispondere esaurientemente a questo quesito, conviene riconoscere che manca qualche dato che pure sarebbe sommamente interessante. Così, l'esame batteriologico del sangue e dei visceri del defunto fa completamente difetto e lo stesso dicasi dell'esame batteriologico del sangue degli altri intossicati.

A me non fu dato di esaminare dal punto di vista batteriologico che il midollo osseo di una clavicola dello Z. e ciò, si noti, solo dopo circa un mese dalla sua morte. Lo scarso midollo, con-

tenuto in detto osso, era quasi completamente disseccato e si comprende quanto in tali condizioni l'esame batteriologico riuscisse malagevole. Tuttavia da esso io potei isolare in cultura pura un microrganismo che per i suoi caratteri morfologici, culturali e biologici identificai col *bacterium coli commune*. A questo reperto non è da attribuirsi alcuna speciale importanza, in quanto che è noto che il *bacterium coli*, ospite abituale del nostro tubo intestinale, invade spesso il sistema circolatorio dopo la morte e talvolta anche nel periodo preagonico, e si ritrova perciò colla massima facilità negli organi interni e nel midollo osseo.

Questo microrganismo mi si dimostrò destituito di qualsiasi virulenza, in quanto che inoculato in topi bianchi, cavie e conigli, non determinò in questi animali alcun fenomeno morboso.

La mancata esistenza nel midollo osseo del microrganismo da me descritto, non fa escludere che esso non si potesse ritrovare nel sangue del cuore e nella milza dello Z.: ma non è neppure inverosimile l'ipotesi che il germe in questione non fosse penetrato in circolo. Ed in vero, i fatti clinici presentati dallo Z. furono quelli di una classica tossinemia, ossia essi furono indubbiamente dovuti a veleni elaborati dai microrganismi, e che, passati nel sangue, vennero a contatto con tutti gli organi e con tutti i tessuti. Nel caso particolare, noi possiamo ragionevolmente ammettere che i microrganismi siano rimasti localizzati nel tubo gastro-intestinale e soltanto le tossine batteriche siano entrate in circolo.

Ma se, facendo difetto il reperto batteriologico del sangue dello Z. e degli altri intossicati, ci viene a mancare un criterio diretto di notevole importanza, per avvalorare l'ipotesi che il germe da me isolato rappresenti il momento etiologico dei disgraziati accidenti verificatisi a Bologna lo scorso inverno, altri dati esistono, di non minore importanza, che dimostrano in modo sicuro il nesso causale esistente fra il detto germe e questi casi d'intossicazione.

E anzitutto le lesioni macroscopiche, riscontrate negli organi dello Z. (forte grado di iperemia della milza, del fegato e dei reni, fatti emorragici nello stomaco e nell'intestino), offrono una perfetta analogia colle alterazioni da me riscontrate negli organi degli animali, inoculati col bacillo patogeno isolato dalle salsiccie. La stessa

analogia si ha fra le lesioni istologiche degli organi degli animali sperimentalmente infettati e quelle ritrovate negli organi dello Z., lesioni che consistono essenzialmente in fatti iperemici, emorragici e degenerativi.

Se si pensa che lo Z., giovane sano e robusto, venne colto da fenomeni di un grave avvelenamento, in seguito alla ingestione di una piccola quantità di salsiccia, acquistata nello stesso negozio, nel quale si trovavano in vendita le carni insaccate da cui io isolai un germe patogeno, dotato di un alto potere tossico, deve logicamente ammettersi che questo germe, inquinando anche la salsiccia ingerita dallo Z., rappresenti il momento etiologico unico della morte di lui.

E la stessa cosa, come è naturale, vale per gli altri intossicati, nei quali la malattia decorse più benignamente e fu seguìta dalla guarigione.

Intimamente connessa colla questione di cui ci occupiamo è l'altra, a quale cioè dei microrganismi già noti sia da identificarsi il germe patogeno da me isolato. Ammesso che questo microrganismo sia in rapporto causale coi su menzionati casi di gastro-enterite alimentare, e tenendo presente la natura delle lesioni provocate negli animali sperimentalmente infettati per diverse vie con questo germe, non che il modo di comportarsi di esso verso i terreni glucosati, verso il latte, ecc., vien fatto di pensare che questo microrganismo debba identificarsi col *bacillus enteritidis* del *Gärtner*. E che ciò sia giusto viene provato dai seguenti fatti.

Il dott. *G. Rocchi* (30) di Bologna, nei casi che formano oggetto del presente studio, ebbe ad occuparsi di ricerche siero-diagnostiche, che egli praticò col sangue del morto e col sangue di cinque pazienti. Per queste prove il dott. *Rocchi* si servì di culture inviategli dal *van Ermengem* (*bacillo* Moorseele, Gand, Aertryck) e di altre provenienti dall'Istituto d'Igiene di Monaco.

I risultati di queste ricerche furono tali da far ammettere in modo non dubbio come momento etiologico dei casi di gastro-enterite studiati un germe del tipo *Gärtner-Schottmüller*.

Si noti inoltre un altro fatto importante, che, mentre conferma quanto sopra ho detto circa il rapporto causale del germe da me isolato coi casi di avvelenamento che ebbero luogo in Bologna, di-

mostra d'altra parte l'identità di questo germe col *bacillus enteritidis* del *Gärtner*.

Ebbi occasione di accennare precedentemente che nelle deiezioni alvine di quattro degli intossicati fu isolato un germe, che per i suoi caratteri venne riconosciuto per il bacillo paratifico *B*. Ora è noto che detto microrganismo offre caratteri morfologici, di colorabilità, di sviluppo sui vari terreni nutritivi, non che caratteri biochimici del tutto identici a quelli del *bacillus enteritidis* del *Gärtner*, talchè il *Bonhoff* (31), lo *Schottmüller* (32), il *Trautmann* (33) ed altri sostengono che i bacilli della gastro-enterite infettiva alimentare sono perfettamente da identificarsi ai paratifici e che perciò la gastro-enterite e il paratifo hanno la medesima origine: la prima sarebbe la forma acutissima, la seconda la forma subacuta di una medesima infezione.

Ma vi ha un altro fatto di grande interesse. È noto che il bacillo di *Gärtner* è colla massima probabilità identico al germe che produce la così detta peste dei suini o pneumo-enterite infettiva o *Schweinepest*. Ora è da sapersi che quella frazione della città di Bologna, in cui esisteva il macello, ove furono macellate le carni, che servirono a confezionare le salsiccie incriminate, fu con Decreto prefettizio, dal settembre 1905 a circa la metà di marzo del corrente anno, dichiarata, in ordine ai suini, *zona infetta*, per essersi quivi verificati alcuni casi di peste suina. Dal che è da arguirsi, con tutta verosimiglianza, che il suino, le cui carni furono impiegate per la fabbricazione delle salsiccie, fosse affetto da pneumo-enterite infettiva.

Mettendo insieme questi diversi dati di fatto, mentre non si può non vedere un nesso intimo fra il microrganismo da me isolato e i casi di intossicamento, che si verificarono a Bologna, risulta altresì dimostrata la identità di questo germe col *bacillus enteritidis* del *Gärtner*.

Abbiamo visto nel cenno storico intorno agli avvelenamenti da carne che i diversi autori, nei singoli casi di epidemie, che ebbero luogo di osservare, isolarono bacteri che quasi sempre identificarono col *bacillus enteritidis* del *Gärtner*. Il *De Nobele*, facendo uno studio molto accurato di questi microrganismi e basandosi principalmente sul potere agglutinante, ottenuto negli animali, viene alla conclusione che questi germi, pur possedendo

caratteri comuni, debbono distinguersi nettamente in due tipi: *Tipo I* o *tipo enterite*, detto così perchè ad esso appartiene il *bacillus enteritidis* isolato dal *Gärtner* e *tipo II* o *tipo Aertryck*, perchè a questo tipo appartiene il bacillo di *Gärtner* isolato dal *De Nobele* ad Aertryck, nella epidemia circoscritta di gastro-enterite alimentare, che colà si verificò. I germi del I tipo, secondo il *De Nobele,* non vengono agglutinati dal sangue di malati di forme infettive causate dai germi del II tipo o di animali sperimentalmente infettati con questi germi e viceversa.

Al I tipo appartengono, oltre il bacillo del *Gärtner* isolato a Frankenhausen nel 1888, il bacillo isolato dal *van Ermengem* a Moorseele e a Gand, non che i germi isolati dal *De Nobele* nelle epidemie di Bruges, Bruxelles e Villebroch. Al II tipo appartengono, oltre il su menzionato bacillo Aertryck del *De Nobele*, il bacillo isolato dall'*Holst* nell'epidemia di Gaustadt, quello di *Känsche* o *bacillus breslaviensis*, quello del *Günther* isolato a Posen, quello del *von Drigalski* isolato a Neunkirchen ed altri.

A quale di questi due tipi è da ascriversi il bacillo da me isolato dalle salsiccie, che nello scorso gennaio causarono in Bologna la epidemia di gastro-enterite infettiva alimentare?

La questione non si poteva risolvere che in base ad accurate e numerose prove di agglutinazione, evitando tutte le possibili cause di errore ed attenendosi solamente ai risultati positivi ad alte diluzioni. Queste ricerche furono praticate dal dott. *Rocchi* (30) sopra rammentato, al quale io inviai il germe da me isolato dalle salsiccie. Egli mise a contatto questo germe col siero di sangue di uno degli intossicati certo T. G. ed osservò che esso era agglutinato da questo siero nella proporzione di 1 : 200. Inoltre egli praticò ricerche analoghe col siero di un coniglio trattato col bacillo paratifico *B*. Questo siero agglutinava il microrganismo da me isolato nella proporzione dell' 1 : 2800. Ora, confrontando questi dati, gentilmente fornitimi dal dott. *Rocchi* e che egli presto renderà di pubblica ragione, colle cifre riportate nella tabella riassuntiva dei risultati sierodiagnostici da lui ottenuti, mettendo a contatto siero di sangue di intossicati con culture dei diversi tipi di bacilli del *Gärtner*, inviatigli dal *van Ermengem*, si deduce che il germe da me isolato appartiene al tipo II o tipo Aertryck del *De Nobele*.

Meccanismo degli avvelenamenti da carne.

Abbiamo visto che negli avvelenamenti da carne nel senso stretto della parola è necessario ammettere che l'animale presenti una infezione *intra vitam*. I germi specifici di detta infezione trovano nella carne degli animali lasciata a sè, dopo la macellazione e nell'adatta temperatura esterna, le condizioni favorevoli per moltiplicarsi attivamente e continuare a fabbricare tossina in gran copia.

Se questa carne infetta viene consumata cotta, come avvenne nei casi di avvelenamento verificatisi a Bologna, i germi senza dubbio vengono uccisi e quelli che si cibano di detta carne introducono nel loro apparato digerente le sole tossine batteriche: si tratta quindi di una semplice intossicazione. Quando invece la carne viene consumata cruda, come è il caso dello Z., oppure quando questa, tagliata in fette di notevole spessore venga arrostita e nella parte centrale non si raggiunga un grado di temperatura sufficiente per uccidere i germi, si tratta di una infezione e di una intossicazione al tempo stesso. Di qui la gravità maggiore di questi ultimi casi, nei quali i germi viventi introdotti nell'organismo continuano ad elaborare incessantemente tossina e gli effetti di questa si sommano con quelli della tossina preesistente nel materiale ingerito.

Si noti altresì che nel caso della introduzione di germi viventi nell'organismo, allorchè la carne è cruda o non sufficientemente cotta, la intossicazione è determinata non solo dalle esotossine batteriche, ossia dai prodotti specifici del ricambio materiale dei microrganismi, che a guisa di secreti vengono da essi eliminati, ma anche da veleni contenuti nell'interno delle cellule batteriche e messi in libertà per la morte ed il disfacimento dei batteri nell'organismo. Ciò specialmente avrà luogo allorquando si tratti di una bacteriemia intensa.

A proposito della cottura delle carni inquinate col *bacillus enteritidis*, è opportuno ricordare un'osservazione fatta dal *van Ermengem* (14). Egli vide che le culture pure dei microrganismi da lui isolati nell'epidemia di Moorseele si mostravano pochissimo resistenti al calore: era sufficiente il riscaldamento a 60°-65° per 15'

per uccidere i bacilli in vitro. Ma come spiegare in questo caso i fenomeni di avvelenamento in persone che avevano mangiata la carne cotta? Il *van Ermengem* colla carne infetta confezionò egli stesso una soppressata, riscaldando la carne con soluzione di NaCh per un' ora nella stufa di *Koch*. Dopo il raffreddamento questa soppressata non solo si addimostrò patogena per gli animali da esperimento, ma da essa furono potuti coltivare gli stessi microrganismi patogeni, che si trovavano nella carne cruda.

A questa contradizione, osservata dal *van Ermengem*, fra ciò che si verifica nelle brodoculture di *bacillus enteritidis* e nelle carni da esso inquinate, difficilmente si può trovare una spiegazione, anche in via ipotetica. Dobbiamo soggiungere però che le ricerche del *Fokker* e del *Philipse* (23) non confermarono il fatto osservato dal *van Ermengem*. Essi triturarono finamente una libbra di carne di manzo ed una milza di bue, vi aggiunsero una soluzione di NaCh e la irrorarono con culture di *bacillus enteritidis*. La carne riscaldata per un'ora nella stufa di *Koch* si mostrò assolutamente sterile. Nel caso sopra citato del *van Ermengem*, oltre il *bacillus enteritidis* si trovava nella carne un bacillo sporigeno. Forse i fenomeni morbosi, provocati dalla carne che aveva subìta la cottura, sono in questo caso da riferirsi alla presenza di quest' ultimo germe, le cui spore sfuggirono all'azione del calore.

Ricorderò anche incidentalmente il fatto osservato da *Silberschmidt* (18) nell'epidemia di Thurgan, che cioè la salatura e l'affumicatura non bastano a neutralizzare il potere tossico della carne. È da ritenersi che, almeno nei grossi pezzi di carne, i batteri siano sul principio suscettibili di moltiplicarsi. Questo fatto è stato dimostrato anche da *Stadler*.

Profilassi degli avvelenamenti da carne.

Il *bacillus enteritidis* del *Gärtner*, al quale io ho creduto di dover identificare il germe patogeno da me isolato dalle salsiccie, si trova, come già dissi, nelle carni di animali ammalati per infezioni settiche o per altre infezioni non sempre ben determinabili. Il *Babes* (34) in un suo recente lavoro, in base ai dati della let-

teratura medica e a numerose osservazioni, viene alla conclusione che una serie di malattie dell'uomo, che si svolgono col quadro di un tifo, di un paratifo, di una dissenteria, del cholera nostras, di processi settici, di infezioni polmonari ed epatiche e nelle quali si trovano bacteri, che per le loro proprietà morfologiche e culturali, per il loro potere patogeno e per la loro tossicità si avvicinano al bacillo del *Gärtner* e al bacillo paratifico *B.*, sono da considerarsi come infezioni prodotte da carni di animali ammalati.

Nel caso nostro, come ho già accennato, la infezione era con tutta probabilità rappresentata dalla pneumo-enterite dei suini. Questa malattia nella maggior parte dei casi ha carattere epizootico, in altri invece essa ha poca tendenza alla diffusione e riveste il carattere di malattia enzootica. Si possono perfino verificare casi sporadici di questa malattia. Ora, essendochè la diagnosi di peste suina nell'animale vivente si fa in base al carattere epizootico, ciascuno comprende quanto la malattia sia difficilmente diagnosticabile *intra vitam* allorchè di essa si verifichino dei casi isolati. *Post mortem* questa malattia infettiva dei suini nella sua forma acuta si presenta, il più delle volte, con lesioni molto manifeste; ma vi sono dei casi, secondo *Nocard* e *Leclainche* (35), nei quali si trova a mala pena qualche ulcerazione nell'intestino con un leggiero induramento della parete a livello di questa. Si noti inoltre che nella maggior parte delle malattie infettive degli animali esiste un tumore di milza più o meno cospicuo; mentre nella malattia in questione detto organo è il più di sovente di volume e di aspetto normale.

Ho voluto accennare a questi fatti per dimostrare come le misure di polizia sanitaria, che sono attualmente in uso nel nostro paese, non siano molte volte sufficienti a prevenire i casi di avvelenamento, che derivano dall'uso di carni infette con germi del gruppo di quello di cui ci occupiamo, e questa insufficienza si avrà tanto più a lamentare, allorquando la malattia si svolse nel silenzio dei sintomi e quando nell'atto della macellazione non furono riscontrate alterazioni macroscopiche di una qualche entità, come talvolta può avvenire. Si potrà ovviare ai pericoli di un avvelenamento da carne, solo mercè diligenti indagini batteriologiche, sistematicamente eseguite sulle carni destinate al consumo: di qui

la necessità di laboratori batteriologici nei centri più popolosi, in guisa da rendere agevoli dette ricerche.

Il *De Nobele* suggerisce di ricorrere nei casi sospetti alla prova dell'agglutinazione, osservando cioè se il succo muscolare dell'animale possiede proprietà agglutinanti verso il *bacillus enteritidis*. Ma è da notarsi che non si può dare a questa prova un valore assoluto, giacchè il *Drigalski* ha dimostrato come vecchie culture di laboratorio vengano influenzate da sieri normali anche in forti diluzioni.

È consigliabile piuttosto di fare culture dalla milza e dalla muscolatura degli animali che si sospettano ammalati, e, ove venga isolato un microrganismo coi caratteri di quello descritto sopra, farne trapianti nei terreni nutritivi glucosati, nel latte, nei terreni con aggiunta di tornasole, nel siero di *Petrusky* e praticare inoltre ricerche sugli animali da esperimento.

Essendo dimostrato, da quanto sopra abbiamo detto, che la cottura, anche se protratta, non è sempre sufficiente ad eliminare i pericoli dell'intossicamento, le carni di un animale, per il quale sia dimostrata una infezione da *bacillus enteritidis*, vanno assolutamente escluse dal consumo e l'animale deve essere interrato a notevole profondità o meglio cremato.

Riassumendo adunque possiamo dire che una sicura profilassi della gastro-enterite infettiva alimentare può farsi solo mediante accurate ricerche batteriologiche sulle carni degli animali, per le quali ricerche noi possediamo oggidì mezzi abbastanza rapidi e sicuri.

* * *

Da quanto ho esposto si possono ricavare le seguenti

Conclusioni.

1° La causa della epidemia di gastro-enterite infettiva da ingestione di salsiccie, verificatasi a Bologna lo scorso Gennaio, è da ricercarsi nel fatto che le carni, che servirono alla confezione di esse, erano inquinate con un germe eminentemente patogeno. Questo germe, che io isolai da quasi tutti i campioni di salsiccie da me esaminati, per i suoi caratteri morfologici, culturali, biologici

e specialmente per il suo potere patogeno negli animali da esperimento, è da identificarsi col *bacillus enteritidis* del *Gärtner* (tipo Aertryck del *De Nobele*).

2° Il bacillo patogeno, da me isolato, elabora un veleno resistente al calore, al quale veleno sono da riferirsi i gravi fatti di intossicazione presentati da coloro che si cibarono di salsiccie cotte.

3° Volendo accettare l'opinione ammessa da alcuni batteriologi che il *bacillus enteritidis* del *Gärtner* sia identico ai microrganismi che producono certe malattie infettive degli animali, e tenendo specialmente presente il fatto che nell' epoca in cui si verificarono i casi di intossicamento, che hanno formato oggetto del presente lavoro, si verificarono a Bologna alcuni casi di peste suina, non è improbabile che l' animale, colle cui carni furono fabbricate le salsiccie incriminate, fosse affetto da questo speciale processo morboso.

Bibliografia.

1. Gaertner, Ueber die Fleischvergiftung in Frankenhausen a. Kyffh. und den Erreger derselben. (Correspondenzblätter des allg. ärztl. Vereines von Thuringen, No. 9, 1888).
2. van Ermengem, Ueber einen anaeroben Bacillus und seine Beziehungen zum Botulismus. (Zeitschrift für Hygiene und Infectionskrankheiten, Vol. XXVI).
3. Ostertag, Handbuch der Fleischbeschau, 1894.
4. Fischer B., Zur Aetiologie der sogenannten Fleischvergiftungen. (Zeitschrift für Hygiene, Vol. XXXIX, Heft 3).
5. Gaffky e Paak, Ein Beitrag zur Frage der sog. Wurst und Fleischvergiftungen. (Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte, Bd. VI).
6. Lustig, I microrganismi del *Mytilus edulis*. (Archivio per le scienze mediche, vol. XII).
7. Galeotti e Zardo, Su di un microrganismo patogeno isolato dal *Murex brandaris*. (Sperimentale, Anno LVI, 1902).
8. Zardo, Di un microrganismo isolato dal *Mytilus edulis*. (Sperimentale, Anno LVI, 1902).
9. Tiberti, Histologische Untersuchungen über die pathogenen Eigenschaften eines aus dem *Murex brandaris* isolirten Mikroorganismus. (Centralblatt für all. Pathologie u. path. Anatomie, Vol. XII, 1902).

10. Basenau, Ueber eine im Fleisch gefundene infectiöse Bakterie. (Archiv für Hygiene, Bd. XX).
11. Karlinski, Zur Kenntniss des Bacillus Gärtner. (Centralblatt für Bakteriologie, Abth. 1, Bd. VI).
12. Holst, Bakteriologische Untersuchungen über die Massenvergiftung in der Irrenanstalt Gaustadt im Jahre 1891. (Baumgarten's Jahresber., 1894).
13. Poels e Dhont, Fleischvergiftung. (Holländische Zeitschrift für Thierheilkund, Bd. XXIV).
14. van Ermengem, Recherches sur les empoissonnements produits par la viande de veau à Moorseele. (Bull. Acad. méd. Belgique, 1892); Des intoxications alimentaires. (Ibidem, 1895); Recherches sur des cas d'accidents alimentaires produits par des saucisses. (Revue d'Hygiène, 1896).
15. Schaef, Bericht über die in Horb und Umgebung im September 1896 vorgekommenen Erkrankungen nach Genus von Leberwurst. (Baumgarten's Jahresbericht, 1897).
16. Barker, Note on cases of meat poisoning. (British medical Journal, Vol. II).
17. Gunther, Bakteriologische Untersuchungen in einem Falle von Fleischvergiftung. (Archiv für Hygiene, Bd. XXVIII).
18. Silberschmidt, Ueber eine Fleischvergiftung. (Baumgarten's Jahresbericht, 1896).
19. Durham, On an epidemic gastroenteritis associated with the presence of a variety of the Bacillus enteritidis (*Gärtner*) etc. (Brit. med. Journal, Vol. II).
20. Kaensche, Zur Kenntnis der Krankheitserreger bei Fleischvergiftungen. (Zeitschr. für Hygiene, Bd. XXII).
21. De Nobele, Annales Soc. Méd. de Gand, 1899–1901.
22. von Drigalski, Ueber eine durch Genuss von Pferdfleisch veranlasste Massenvergiftungen. (Festschrift zum sechzigsten Geburtstage von Robert Koch. Jena, 1903).
23. Fokker e Philipse, Eine Fleischvergiftung durch *bacillus enteritidis*. (Centralblatt f. Bakteriologie. Referat, Bd. XXX, 1904).
24. Delepine, Centralb. für Bakteriologie, Bd. XXXIV, 1904.
25. Babes, Romania Med., 1905.
26. Pottevin, Annales des l'Inst. Pasteur, 1905.
27. Zupnik, Ueber gattungs-specifische Immunitätsreactionen. (Zeitschr. f. Hygiene, Vol. 49, Fasc. 3°, 1905).
28. Krehl, Kayser e Cahn, Deutsch. Med. Wochenschr., 1906.

29. BERGER, Ueber die diagnostische Sonderung echter Cholerafälle von choleraähnlichen Erkrankungen. (Münchener med. Wochenschrift, pag. 589, 1906).

30. ROCCHI, Contributo allo studio della siero-diagnosi nelle gastro-enteriti infettive di origine alimentare. (Bollettino delle Scienze mediche di Bologna, 1906); Dei rapporti esistenti fra alcune gastro-enteriti di origine alimentare, il paratifo, e alcune malattie infettive di animali da macello. (Ibidem, 1906).

31. BONHOFF, Ueber die Identität des Löfflerschen Mausetyphusbacillus mit dem Parathyph. des Typus B. (Arch. f. Hygiene, Bd. 50, 1904).

32. SCHOTTMULLER, Ueber eine das Bild des Typhus bietende Erkrankung hervorgerufen durch Typhus-ähnliche Bacillen. (Deutsch. Med. Wochenschr., pag. 511, 1900); Zur Aetiologie der Akuten Gastroenteritis. (Münch. med. Wocheschr., 1904).

33. TRAUTMANN, Wie verhalten sich die klinischen affectionen: Fleischvergiftung und Paratyphus zu einander? (Zeitschr. f. Hygiene, Vol. 46, 1904).

34. BABES, Infection et intoxication par des viandes et leur rapport avec certaines maladies infectieuses de l'homme. (Bull. de l'Acad. de médecine, N. 31, 1905).

35. NOCARD e LECLAINCHE, Les maladies microbiennes des animaux. Paris, Masson et C., Editeurs, 1903.

Veggasi inoltre:

LUSTIG, Patologia generale. Milano, Soc. Editrice Libraria, 1906.

BANTI, Anatomia patologica. Milano, Soc. Editrice Libraria, 1906.

[Dall'Istituto Patologico della Università di Berna
diretto dal Prof. T. Langhans].

CONTRIBUTO ALLO STUDIO SULLA GENESI DEL FEGATO CISTICO

per il Dott. G. CONFORTI
assistente nella Clinica Chirurgica Generale di Firenze
diretta dal Prof. E. Burci.

(Con 1 tavola).

Dallo Zieglerspital di Berna, pochi mesi or sono, furono inviati a questo istituto un fegato e due reni gravemente cistici: questi organi appartenevano ad una donna di 52 anni morta in quel luogo di cura dopo poche ore di degenza. Mancò così l'opportunità di raccogliere del caso ogni notizia clinica.

Il fegato e i reni vennero fissati in alcool e a me consegnati per uno studio in proposito.

Esame macroscopico. — Il fegato è nel lobo destro e medio d'aspetto, forma e grandezza normali. Il lobo sinistro mostra la sierosa capsulare fortemente ispessita e la superficie fatta irregolare per la sporgenza di larghe bozze rotonde, ma conserva non di meno una forma ed una grandezza corrispondenti al normale. Spaccando il fegato nel senso del suo maggior diametro si vede che il lobo sinistro è convertito in un conglomerato di cavità cistiche, grandi da $^1/_2$ cent. a 3-4 centm. che hanno una forma irregolarmente rotonda e giacciono l'una vicina all'altra: più qua, più là fra due cisti contigue, si vede interposto un vaso biliare dilatato e pieno di bile e qualche isolotto di parenchima epatico. Esse sono limitate da una parete connettivale, lucente, di uno spessore variabile da $^1/_4$ millim. a 2-3 millim. ed hanno una superficie interna irregolare per rilievi a colonna, a piega: più cisti possono comuni-

care insieme per un foro più o meno largo, rotondo od ovale, a margini netti, lisci e sottili. Contengono tutte una sostanza che nel pezzo conservato in alcool è splendente, opalina, di consistenza gelatinosa: alcune, molto piccole, sono invece riempite di una sostanza giallo-resina, assai dura, trasparente e lucente.

Anche nel lobo medio e nel lobo destro del fegato si scorgono qua e là delle piccole cisti, da 2-3 millm. ad un centim. di diametro, isolate od aggruppate in 3 o 4, ripiene della stessa sostanza opalina e chiuse da una parete fibrosa e sottile, che manda propaggini nel tessuto vicino.

Al confine della zona cistica nel parenchima epatico il connettivo è fortemente aumentato e generalmente in connessione con espansioni fibrose della sierosa capsulare e colle pareti di cisti vicine. A distanza da quella zona mancano di solito segni apprezzabili di un aumento del connettivo: i lobuli sono ben disegnati, col centro un po' ingrandito e rosso-scuro: gli spazi portali sono talvolta un po' più grandi dei normali, alcuni più ricchi di tessuto connettivo.

La sierosa del fegato è gravemente ispessita in corrispondenza del lobo sinistro, nel quale penetra con larghi fasci fibrosi: nelle rimanenti parti ha aspetto presso a poco normale.

Il dotto coledoco, il dotto epatico sono pervì, non dilatati.

Reni. — Due volte più grandi del normale, a superficie irregolare, a larghi bernoccoli, sono quasi completamente trasformati in una massa cistica a cavità grandi e piccole, di forma presso a poco rotonda, a contenuto simile a quello delle cisti del fegato. La parete delle cisti è sottile, lucente, composta di un tessuto fibroso: la superficie interna è irregolare e mostra sporgenze e pieghe: occupano le cisti la zona delle piramidi e la *cortex corticis*, ma in questa vi sono alquanto più grandi e numerose. Di parenchima renale se ne vedono pochi avanzi. Il bacinetto e gli ureteri sono normali.

* * *

Il fegato cistico costituisce un fatto relativamente frequente nella patologia umana e le memorie pubblicate in proposito sono così numerose che sarebbe un compito difficile riassumerle tutte

in una rivista anche sintetica. Pur non di meno la genesi di questa malattia non rara e molto studiata non può dirsi sicuramente chiarita, e a questo riguardo il mio caso ha appunto un certo interesse perchè ammette una interpretazione assai diversa da quella generalmente accettata; per giunta esso si riferisce ad una donna in età molto avanzata, 52 anni, e ad un fegato gravemente cistico, ma di forma e volume presso a poco normali.

Per la ricerca istologica prelevai frammenti dalla zona cistica, dalle parti di parenchima vicino e lontano da quella. Le sezioni furono colorate coi metodi più comuni, cioè, con emallume ed eosina, emallume e miscela del *W. Gieson*, col metodo del *Weigert* per le fibre elastiche. Poichè il descrivere minutamente ciascun preparato sarebbe lungo e condurrebbe ad inutili ripetizioni, preferisco riassumere i varî quadri istologici, descrivendo prima le condizioni del tessuto epatico distante e vicino alla zona di trasformazione cistica, poi questa ultima.

Parenchima epatico a distanza del focolaio cistico. — Presenta fenomeni di stasi: la vena centrolobulare dilatata, non ugualmente in tutti i lobuli, è circondata da un anello sottile di tessuto fibroso, che manda propaggini fra le colonne: i capillari intralobulari sono discretamente dilatati, ripieni di sangue, con parete evidente formata da una fibrilla connettivale e da una cellula affusata che si appoggiano direttamente sui fianchi delle colonne epatiche e quasi le fasciano. Queste, così allontanate l'una dall'altra, assomigliano giustamente ai raggi di una ruota, che ha per mozzo la vena centrolobulare. In mezzo alle cellule epatiche di aspetto normale, se ne vedono molte più piccole, più pallide, e poche ipertrofiche a grosso corpo protoplasmatico, a grosso nucleo. Nel protoplasma di alcune è contenuto un pigmento giallo-oro: qualche volta il protoplasma è invece così trasparente, così pallido e omogeneo, che male si distingue; qualche altra volta è ridotto in un detrito, che circonda un nucleo abbastanza ben conservato.

In moltissimi spazi portali è chiaro un aumento del connettivo ma circoscritto intorno al canale biliare: ha carattere di connettivo adulto ed è costituito da fasci di fibre e pochi nuclei: di rado e solamente verso la periferia ha aspetto più delicato e contiene nuclei in numero maggiore. Il canale biliare è sempre pochissimo

dilatato, spesso anzi ha un' ampiezza normale: il suo epitelio cubico non mostra segni di alterazione, nè di desquamazione. Non v' è ristagno di bile.

La vena porta sovente dilatata, mostra chiaramente le sue connessioni coi capillari intralobulari; l' arteria epatica è esente da ogni lesione. In quasi tutti gli spazi portali è chiara una neoformazione di vie biliari in forma di cilindri epiteliali solidi e di tubuli a sezione stretta, che si trovano sempre alla periferia dello spazio, al confine fra questo ed il lobulo e non hanno mai una parete connettivale propria. In forma di un sottile cilindro ed anche di una semplice fila di cellule queste vie biliari neoformate penetrano anche nell' interno dell' acino senza che vi sia una simultanea penetrazione di elementi del connettivo. Talora vi si vedono insieme, è vero, delle fibrille connettivali e qualche cellula affusata, ma questi elementi appartengono o alla parete di un capillare intralobulare o alla trama di connettivo che la stasi ha intessuto fra le colonne epatiche per la via della vena centrolobulare e dei capillari.

Già ad occhio nudo, come ho notato, si potevano osservare rare e sparse formazioni cistiche anche in seno al parenchima epatico del lobo destro.

In una sezione ottenuta da un frammento corrispondente a quella parte è appunto compresa una di tali piccole cavità.

Unica, di forma presso a poco rotonda, con i diametri di 2×4 millim., è rivestita da un unico strato di cellule cubiche ed è chiusa da una parete connettivale piuttosto sottile, composta da un fascio di fibrille e da cellule affusate: sui suoi strati più esterni decorrono dei capillari e qualche arteriola. Questa cavità cistica, discretamente ampia, si trova in mezzo ad un acino epatico e non ha connessione con alcuno spazio portale. Il tessuto epatico che la circonda non mostra alterazioni maggiori del solito. Oltre a questa ciste di grandezza discreta si vedono in questo ed altri preparati disseminate cisti molto più piccole, ad epitelio cubico o cilindrico, con esile parete connettivale.

In vicinanza del gran focolaio cistico il quadro istologico si mantiene presso a poco lo stesso. Si avvertono i medesimi segni di una stasi non grave, i suoi effetti sulle cellule, sulla vena cen-

trolobulare, sui capillari. Negli spazi portali l'aumento del connettivo, sovrattutto all' intorno del dotto biliare, è più che frequente, quasi costante: si tratta di un connettivo a fibre riunite in fasci e povero di nuclei. La neoformazione delle vie biliari sembra più progredita e facilmente, all' intorno dei cilindri solidi e dei tubuli neoformati, si scorge una certa quantità di tessuto connettivale lasso, composto da cellule rotonde, piccole, quasi nude di protoplasma, da poche cellule affusate, da poche fibrille delicate intrecciate a rete e da un numero discreto di capillari. In qualche caso le cellule rotonde sono molto numerose e si stipano all' intorno dei capillari, ripieni di sangue e a lume alquanto ampio. Questo connettivo di neoformazione non rimane circoscritto nello spazio portale, ma penetra nell' acino e spesso più profondamente delle vie biliari di neoproduzione che contiene. Ed allora a distanza di ogni spazio portale è possibile incontrare, in pieno lobulo, una piccola isola di tessuto connettivo, ricco di cellule e di vasi, a fibrille delicate, nel quale stanno nidi e cilindri di cellule epiteliali e piccoli tubuli.

I rami della vena porta sono di solito un po' dilatati, l' arteria epatica non mostra alcuna lesione, il dotto biliare, anche se circondato da un forte anello di connettivo non è dilatato che in modicissimo grado.

Delle parti cistiche. — Per il loro studio mi sono servito di fragmenti presi verso il confine della zona cistica in modo che comprendessero insieme ad una parte di quella anche un po' del tessuto epatico che la delimita. Studiato alla periferia il quadro morboso mostra nelle varie sezioni e nelle varie parti di una stessa sezione caratteri ed aspetti differenti.

Le cavità cistiche sono assai numerose, di diametro variabile da 3, 4 millim. a 1 cent. e 1 cent. $^1/_2$: alcune hanno una forma presso a poco rotonda, altre appariscono allungate, altre infine sono addirittura irregolari. La loro superficie interna non è sempre liscia, ma, sovrattutto nelle cisti maggiori, mostra una o due sporgenze a villo, a sprone, lungo, sottile, corrispondenti senza dubbio agli avanzi dei setti che prima separavano più cisti contigue. Sono rivestite da uno strato spesso unico di cellule epiteliali cubiche o piano-cubiche e circondate da una parete di spessore variabile,

composta da fasci serrati di fibre connettivali con pochi nuclei sottili affusati. Gli strati più periferici di questa parete hanno comunemente un aspetto meno fibroso, sono più ricchi di cellule e contengono vasi sanguigni, gruppi e colonne di cellule epatiche, atrofiche e numerosi tubuli biliari neoformati. Le cisti, che almeno per una parte del loro contorno confinano con tessuto epatico più o meno alterato, hanno una parete più sottile, risultante di un connettivo discretamente ricco di nuclei, a tessitura fibrillare più delicata. Facilmente, fra le cisti, rimangono compresi isolotti irregolari di tessuto epatico, che mostra alterazioni variabili di grado a seconda della maggiore o minore estensione dell' isolotto considerato.

Negli isolotti maggiori permangono i fenomeni di stasi con tutte le sue conseguenze; negli spazi portali l'aumento del connettivo è, si può dire, costante e, come sempre, più pronunciato all' intorno del canale biliare; i rami dell' arteria epatica appariscono normali, quelli della vena porta un po' ectasici.

I dotti biliari, anche quelli che sono circondati da un grosso anello di connettivo, sono dilatati generalmente in modo lieve e non mostrano nè stasi biliare, nè alcuna lesione del loro epitelio. Ma in alcuni altri che si trovano in tutta vicinanza di una ciste, si possono talvolta invece osservare lesioni di un grado notevole. Sono fortemente dilatati, hanno una parete connettivale omogenea nella quale non si riesce a colorire alcun nucleo nè a riconoscere alcuna fibrillatura; le cellule alte, cilindriche, che ne formano il rivestimento epiteliale, sono desquamate, in parte necrotiche e insieme a bile modificata riempiono il lume del dotto: il tessuto epatico che si trova all' intorno è molto spesso per un certo tratto in necrosi.

Dotti biliari in tali condizioni si trovano anche ad una certa distanza dalle cisti, ma costituiscono in questo caso un reperto quasi eccezionale.

Il *Sabourin* ed il *Müller* trovarono dei canali biliari, delle cavità cistiche chiuse per una attiva proliferazione connettivale: il *Borrmann* che incontrò nei suoi preparati formazioni simili a quelle descritte dagli AA. prima citati, tentò d' interpetrarle come rami venosi trombizzati: ma questa sua interpretazione è sicuramente da rigettare. Il *Müller* infatti dimostrò nella loro parete la mancanza

di ogni elemento elastico e trovò invece un rivestimento epiteliale cilindrico in quei dotti che la proliferazione del connettivo aveva fortemente ristretti ma non ancora riempiti.

Nel mio caso le alterazioni a carico dei dotti biliari non andavano oltre la dilatazione del dotto e la caduta del suo epitelio: per giunta tali alterazioni s' incontravano di rado e di preferenza in vicinanza stretta di una cavità cistica.

In tutti gli spazi portali di questa zona del fegato la neoformazione di vie biliari è molto attiva, ma sempre localizzata verso la periferia dello spazio: intorno ai tubuli, ai cilindri di neoformazione molto spesso si trova del tessuto connettivo, ben provvisto di vasi, formato da poche fibre, ma ricco di cellule per lo più rotonde, piccole, nude di protoplasma e talvolta così numerose da costituire dei veri focolai all' intorno dei vasi.

Accompagnati da questo tessuto connettivale, i tubuli, i cilindri neoformati penetrano nell' interno dell' acino.

Negli isolotti più piccoli di tessuto epatico, le lesioni sono, come si comprende, più avanzate. La stasi è forte, e fra le colonne, dove ancora è riconoscibile una tale disposizione, stanno ampi spazi, ripieni di globuli rossi: e così l' architettura in lobuli è in gran parte cancellata. In mezzo al parenchima si vedono zone di tessuto connettivo, che serpeggia e penetra a zaffi fra le cellule generalmente atrofiche e le scinde in gruppi piccoli.

Questo connettivo è dato da fibrille esili, delicate, fra loro intrecciate a rete, nelle cui maglie stanno numerose cellule rotonde, piccole, poverissime di protoplasma, con nucleo intensamente colorato e cellule allungate: contiene numerosi vasi capillari, alcunî fortemente dilatati e ripieni di sangue, e tubuli biliari di neoformazione sezionati per il lungo e per il traverso. Questi campi di tessuto connettivale sono in rapporto con uno spazio triangolare o con la parete di una ciste oppure isolati in mezzo al tessuto epatico.

In altre parti del preparato o in preparati diversi la lesione, sopra descritta, mostra di essere ancora più progredita relativamente alla qualità e quantità del connettivo.

Le cisti di grandezza e di forma variabile, tappezzate da uno strato spesso unico di cellule cubiche, hanno una grossa parete a larghi fasci omogenei, colorati dalla fucsina in un rosso vivace e brillante.

All' intorno si stende un campo di tessuto connettivo decisamente fibroso, poverissimo di nuclei, assai ben limitato dal tessuto vicino e di forma irregolare, nel quale si vedono rare e sparse cellule epatiche atrofiche, pochi tubuli biliari, neoformati e con i segni di una leggiera dilatazione, vasi con trombi ben organizzati, grosse vene e grosse arterie. Le vene e l' arterie sono fasciate da una larga avventizia formata da fasci d' aspetto omogeneo, talora quasi jalini e colorati vivacemente in un rosso brillante: l' arterie mostrano di frequente i segni di una lesione infiammatoria, cronica.

A limitare questo nodo fibroso, nel quale si contengono le cisti, non si trova quasi più traccia di tessuto epatico: esso è rimasto quasi totalmente distrutto e sostituito da un tessuto connettivale d' aspetto alquanto diverso da quello sopradescritto: è composto da fibrille colorate debolmente in rosa, mai riunite in fasci, e da numerose cellule piccole affusate; contiene pochi vasi e pochi tubuli biliari dilatati, e più qua e più là si vedono cellule epatiche in piccoli gruppi o isolate, atrofiche e gli antichi spazi portali trasformati in una massa fibrosa nella quale si può comunemente riconoscere una vena, un' arteria ed un dotto biliare di solito solamente poco dilatato, più di rado sfiancato e coll' epitelio in desquamazione.

Se esaminiamo sezioni, corrispondenti in pieno tessuto cistico, troviamo cavità contigue le une alle altre, di forma e grandezza variabile, alcune così grandi da misurare qualche centimetro di diametro, altre molto più piccole di appena 3–4 millim.

La loro superficie interna è sovente irregolare per la presenza di sproni fortemente sporgenti ed è rivestita da un unico strato di cellule cubiche o piano-cubiche: un detrito granuloso, che rimane presso a poco incolorato dall' eosina e dall' acido picrico, ne forma il contenuto. Queste cavità hanno una parete fibrosa, qualche volta d' aspetto veramente omogeneo, di spessore variabile da $^1/_4$ di millim. a $^1/_2$ millim.

Fra due cisti contigue si trovano sepolti in mezzo a del connettivo pochi vasi sanguigni, pochi tubuli biliari, ora stretti ora dilatati e di rado cellule epatiche atrofiche isolate o aggruppate in colonna. Qualche volta nel punto d' incontro di più cisti si vede interposta una zona di tessuto fibroso, poverissimo di nuclei, nel quale decorrono pochi vasi e pochi tubuli biliari.

La *sierosa epatica* in corrispondenza del lobo sinistro e nelle parti vicine è fortemente ispessita, d'aspetto fibroso e manda larghe propaggini, larghi prolungamenti nell'interno, i quali vengono ad isolare piccole zone di parenchima epatico in cui penetrano numerose fibrille connettivali, che decorrono quasi fra cellula e cellula.

Gli spazi portali mostrano in queste parti un aumento notevole del connettivo e sono spesso connessi alla capsula con larghi tratti fibrosi: la neoformazione di vie biliari v'è manifesta ed attiva. Al di sotto della capsula si scorgono frequentemente cavità cistiche allungate e disposte parallelamente alla superficie del fegato.

Fibre elastiche. — Alcune sezioni furono trattate col metodo del *Weigert* per la ricerca delle fibre elastiche.

Nel connettivo di neoformazione si trovano sempre elementi elastici e di regola tanto più abbondanti, quanto più quello è ricco di fibre: formano un intreccio assai folto all'intorno dei vasi sanguigni e della ciste, specialmente all'intorno di quelle che confinano col parenchima epatico. Pure in discreto numero si vedono nella parete stessa delle cisti, finchè conserva una struttura fibrillare; ma si fanno scarse nelle pareti costituite da larghi fasci connettivali e scompaiono completamente quando le pareti assumono un aspetto più omogeneo, quasi jalino.

Nel parenchima epatico si vedono fibre elastiche numerose all'intorno dei vasi sanguigni e del dotto biliare in tutti quegli spazi che mostrano un aumento del connettivo.

Questi resultati sono alquanto discordi da quelli del *Müller*, che non trovò nel tessuto neoformato elementi elastici al di fuori di quelli propri dei vasi.

Almeno per quello che mi consta, altri Autori non si sono occupati di questa ricerca speciale.

* * *

Questo mio caso si assomiglia in complesso ai molti finora descritti, ma in qualche particolare se ne discosta di quel tanto che può essere utile per l'indagine sulla genesi del *fegato cistico.* La neoformazione di dotti biliferi, per la quale si producono colonne, cilindri cellulari solidi e, più tardi, tubuli e cavità cistiche,

è il primo segno della lesione ed è avvertibile in ogni parte del fegato, anche nelle più lontane dalle cisti, anche nelle meno alterate. In questo caso, come, del resto, in molti, il processo morboso non è circoscritto in noduli unici o multipli, ma è straordinariamente diffuso. La neoformazione di vie biliari è manifesta sempre alla periferia dello spazio porta; di là i tubuli neoformati penetrano dentro al lobulo, fra le colonne epatiche e talvolta, in forma di una semplice fila di cellule, arrivano ad una certa vicinanza della vena centrale.

Non sempre si ammise che questi elementi epiteliali, i quali si trovano nell' interno di un acino ora in semplice colonna ora in forma di stretto tubulo, derivassero direttamente da una proliferazione delle vie biliari preesistenti.

Da alcuni prima si suppose che traessero la loro origine da una trasformazione patologica delle stesse colonne epatiche; da altri poi che si formassero per una metaplasia in cellule cubiche o cilindriche per parte delle cellule piane, tappezzanti la membrana propria dei capillari biliari intracinosi, ammesso che essi abbiano una tale parete. Ora, come dicevo, è da tutti riconosciuto che si tratta della penetrazione nell' acino di tubuli biliari neoformati per la proliferazione dei dotti biliari preesistenti negli spazii triangolari.

Secondo il *Borst* questa penetrazione avverrebbe per il tramite dei capillari biliferi; ma a me sembra che la sua ipotesi manchi di ogni fondamento.

Almeno nei miei preparati, i capillari biliari non sono mai evidenti, nemmeno quelli che per un tratto del loro decorso dovrebbero essere rimasti chiusi da questa penetrazione; nè d' altra parte, le figure riportate del *Borst* stesso e del *Borrmann*, suo seguace, sono dimostrative nel senso voluto dagli autori. Per mio conto trovo più logico è più verosimile ammettere che la penetrazione dei tubuli neoformati fra le colonne epatiche avvenga semplicemente perchè da quella parte la loro progressione incontra minor resistenza.

In un secondo tempo si avviva una neoformazione di tessuto connettivale, che segue, accompagna e circonda da ogni parte i prodotti della proliferazione delle vie biliari.

La natura e il significato di questo connettivo costituiscono un punto ancora oscuro e controverso nella questione del fegato cistico. A seconda della loro opinione, gli Autori si possono dividere in due gruppi: al primo appartengono quelli che riconoscono nel connettivo un' importanza secondaria ed un' azione subordinata a quella dell' epitelio; al secondo appartengono i più moderni che ammettono uno stretto legame, una sorta di simbiosi, per adoprare un' espressione del *Borst*, fra le due neoformazioni; l' una e l' altra costituiscono nel loro insieme un tutto geneticamente ben coordinato. Per i primi, il connettivo neoformato viene ad avere una origine flogistica e consegue ad uno stimolo irritativo in rapporto alla proliferazione delle vie biliari; per i secondi è invece di natura neoplastica, primitiva.

Dal modo come s' inizia questa neoformazione connettivale e dai caratteri complessivi del connettivo neoformato derivano, almeno in questo mio caso, argomenti in favore più della prima ipotesi che della seconda, generalmente ora accettata dagli Autori tedeschi.

La neoformazione connettivale non è mai contemporanea alla proliferazione delle vie bilifere: s' inizia invece solamente quando per quella si sono già prodotti cilindri solidi e tubuli biliari. Questo connettivo è ben provvisto di vasi, ricco di cellule per lo più rotonde, povero di fibre e, proliferando con una certa vivacità, sopravanza presto da ogni parte le vie biliari neoformate e si diffonde in una zona piuttosto ampia. Ma la sua diffusione, il suo accrescimento non si fa in modo regolare, sotto forma di un nodulo ben limitato, che aumentando in grandezza respinge alla periferia e comprime il tessuto vicino, ma all' opposto s' infiltra, s' insinua con ciuffi leggeri di fibre e di cellule, fra gli elementi del fegato, li divide in gruppi, li circonda. Poi, a po' per volta, la sua struttura si modifica: i vasi vi scompaiono quasi completamente, le fibre si fanno numerose, le cellule si riducono notevolmente di numero e si cambiano in elementi sottili, affusati: i tubuli biliari che esso contiene divengono un po' più ampli, acquistano una parete propria fibrosa e qua e là si cominciano a vedere piccole cisti. E le modificazioni strutturali non si arrestano a questo punto, ma proseguono ancora fino a ridurre il tessuto connettivo prima

lasso, delicato, ricco di cellule, in un tessuto decisamente fibroso. Se esaminiamo infatti un preparato che corrisponda al confine più esterno del tessuto cistico, noi troviamo gruppi di cisti in mezzo ad un campo connettivale tanto più fibroso e più povero di cellule quanto più dalla sua periferia ci si avvicina al suo centro, alla parete di una ciste.

Questa parete è costituita da fasci connettivali omogenei, spesso quasi sprovvisti di nuclei e decorrenti in modo circolare all'intorno della cavità che delimitano. Fra il tessuto delicato, ricco di cellule e di vasi e quest'ultimo fibroso, sclerotico, contenente cavità cistiche corrono tutti i gradi di passaggio: si tratta dunque in conclusione di un tessuto connettivale di neoformazione che nelle ultime fasi del suo sviluppo raggiunge gradi notevoli di sclerosi.

I sostenitori della sua *natura neoplastica primitiva* e fra questi il *Borrmann*, reclamano a sostegno della loro ipotesi il fatto, che all'intorno delle cavità cistiche i fasci del connettivo hanno un decorso regolare, circolare, così come si ha negli adenofibromi, negli adenocistofibromi. Ma in questa disposizione a me non sembra che si debba riconoscere una prova necessaria di quanto affermano, nè vedere sempre l'espressione di una coordinazione genetica fra i due tessuti, l'epiteliale e il connettivale, quale veramente si ha nei tumori misti citati. Rimanendo sempre nel preparato, al quale anche sopra mi riportavo, si vede nel tessuto connettivale che contiene le cisti, qualche grosso vaso sanguigno, arterioso o venoso, fasciato da un' avventizia robusta 4–6 volte più grande del normale; è un vero e proprio anello di connettivo, composto di fasci omogenei, poverissimi di nuclei, decorrenti tutti circolarmente intorno alla parete del vaso e colorati dalla fucsina in un rosso brillante.

Parete cistica e avventizia del vaso hanno il medesimo aspetto, la medesima struttura e sono ambedue il resultato di una neoformazione connettivale, che non può nel primo caso avere il significato voluto dai sostenitori della teoria citata, per la ragione che non lo ha nel secondo. A tutto questo deve aggiungersi un altro argomento di grande valore e cioè che nel tessuto di neoformazione, che noi ora consideriamo, si trovano numerose fibre elastiche, come si ha nel connettivo di origine infiammatoria, come eccezionalmente capita di osservare nei tumori di natura fibrosa.

Per tutto questo mi sento autorizzato a concludere che, almeno in questo mio caso, sembra giusto ammettere per la neoformazione connettivale, come momento etiologico, una irritazione e riconoscerle quindi una natura flogistica vera e propria.

Un altro punto non del tutto chiarito nella storia dello sviluppo della degenerazione cistica del fegato riguarda il meccanismo per il quale da un tubulo si può passare ad un' ampia cavità cistica.

Nauwerk e *Hufsmid* suppongono che l'ingrandirsi delle cisti sia legato ad un trasudamento sieroso attraverso le pareti vasali e in parte minore anche al passaggio di leucociti. *v. Kahlden*, il *Terburgh* invece pensano che ne sia causa la ritenzione del secreto dell' epitelio di rivestimento. *Dmochowski* e *Janowski* ammettono che inizi la dilatazione la ritenzione, ma che dopo la continuino la caduta dell' epitelio e i prodotti del suo disfacimento. Il *Borst* ammette per la formazione delle cisti una trasudazione ed una essudazione attraverso le pareti vasali associata ad una aumentata attività secernente dell' epitelio ed ai prodotti della sua caduta e del suo disfacimento. *Siegmund*, *v. Hippel* non si pronunciano in modo chiaro.

Contro tutti questi autori che ripongono la causa della dilatazione cistica in un aumento di pressione nell' interno della cavità, contro i sostenitori di questa ipotesi che si potrebbe chiamare *dello sfiancamento*, si leva il *Borrmann*. Egli fa osservare che non è possibile che la pressione raggiunga nell' interno cifre così elevate da vincere la resistenza di una parete fibrosa e grossa. Se ciò avvenisse, non solo si dovrebbe avere la cessazione della secrezione epiteliale, ammessa da molti come causa precipua, ma anche la morte dell' epitelio stesso. Ed, adottando anche in questo caso il concetto espresso dal *Ribbert* a proposito specialmente delle cisti dell' angioma cavernoso, egli ammette, che la vera causa della dilatazione è da ricercarsi al di fuori della cavità e precisamente in un ingrossamento della sua parete. « Das Bindegewebe, scrive, vermehr sich jedoch vorwiegend in der Längsrichtung, nicht aber durch Dicken. resp. Breitenzunhame. Die neu producierten Elemente haben doch dieselbe Richtung und Anordnung wie die praexistierenden : der Faserverlauf geht circulär um den Raum.

Darum betonte auch *Ribbert*, dass dasjenige Bindegewebe durch sein Wachstum die Cyste vergrössen, welches die parallele der Cystenoberfläche verlaufenden Gefässe begleitet. Wenn wir uns dies Gewebe in Wucherung denken und zwar in langsam progressiver, nicht secundär schrumpfender, so wird der Ring doch grösser und grösser durch Einschieben immer neuer Elemente, nicht etwas kleiner. Letzteres könnte doch nur zu stande kommen durch anfangs entzündlich gewuchertes, secundar aber schrumpfendes Bindegewebe, nicht aber durch langsam prolieferierendes, im neoplastichen Sinne wachsendes, das nicht zu Schrumpfung neigt. Darin steckt eben der wesentlich Unterschied ».

Ma questa ipotesi, anche lasciando indiscusso se abbia o no veramente valore, non è di per sè accettabile nella totalità dei casi. Il *Borrmann* parla di un connettivo che lentamente prolifera e si sviluppa nel *senso neoplastico;* ma non sempre il connettivo che compone la parete delle cisti o che si trova fra loro interposto ha una tale natura: qualche volta, come in questo caso da me illustrato, sembra avere piuttosto origine e carattere flogistici. Quando così è, l'ipotesi emessa dal *Borrmann* non è veramente accettabile. Del *Borrmann* sono invece giusti alcuni appunti critici alla teoria che dianzi ho chiamato *dello sfiancamento.*

Essa ha realmente il torto di non curarsi affatto delle condizioni della parete che delimita le cavità.

La pressione può aumentare nell'interno per fatti di natura diversa, quali l'accresciuta secrezione degli epitelii, la loro caduta con ingombro della cavità, forse anche la trasudazione per parte dei vasi sanguigni vicini, ma tale aumento non sarebbe, mi pare, di per sò capace d'indurre uno sfiancamento grave della parete, se in questa non si avverassero condizioni che ne diminuiscono la resistenza. E queste condizioni debbono verificarsi in seguito alla sclerosi progressiva che invade il connettivo della parete; quanto più la sclerosi è avanzata, tanto più la parete si assottiglia e si lascia facilmente distendere.

Aumento della pressione dall'interno, diminuzione di resistenza da parte della parete, sono a mio modo di vedere i due fattori patogenetici principali della dilatazione cistica.

*
* *

Nel fegato, a noduli unici o multipli, ma sempre circoscritti, sono stati osservati focolai di neoformazione di canali biliari, sotto forma di tubuli od anche di piccole cisti e sono stati interpretati come *adenomi biliari*.

Più spesso però si trovano nel fegato focolai multipli e mal circoscritti di formazioni cistiche, alle quali si associa in tutto il parenchima una attiva e diffusa proliferazione delle vie bilifere. Questa proliferazione collaterale venne interpretrata dal *v. Hippel* come conseguente ad una specie d' irritazione che i focolai di produzione cistica esercitano sull' insieme delle vie bilifere, così, come per esempio avviene in quasi tutti i casi di cirrosi epatica e di neoplasma. Ma la supposizione del *v. Hippel* non è stata raccolta da alcuno e quella proliferazione diffusa è oramai da tutti spiegata non come un fatto aggiunto e di sovrapposizione, ma come la prima radice di tutto il processo morboso. Nella generalità dei casi non si trovò che il fegato fosse cirrotico, almeno tipicamente; non si trovò mai una ostruzione delle vie di efflusso biliare, eccettuato il caso del *Witzel* nel quale si aveva un' atresia del coledoco, e le esperienze dimostrarono poi che l' occlusione dei dotti biliari maggiori non è di per sè sufficiente a indurre una tale proliferazione nè una tale dilatazione dei dotti neoformati. Si videro invece nel processo morboso caratteri riferibili ad una forma *neoplastica primitiva*, si trovò che in qualche caso la malattia è certamente congenita e per questi caratteri e per esclusione si concluse dal *Kahlden*, per il primo, che la degenerazione cistica del fegato è un vero tumore, cioè un *adenocistoma*, un *adenocistofibroma* da porsi a fianco dell' *adenoma biliare*, del quale ho avanti fatto cenno. Per il *Borst* ed il *Borrmann* il tumore avrebbe la sua origine in un fine disturbo sopraggiunto nel periodo di sviluppo del fegato a modificare i rapporti reciproci fra l' accrescimento del connettivo e quello dell' epitelio biliare. Questa ipotesi è però suscettibile di critica: infatti, poichè essa vale per il fegato cistico del neonato e per quello dell' adulto, che ne ha i medesimi caratteri, il processo morboso che prende origine da un disturbo nella normale evoluzione, verrebbe ad avere un periodo di sviluppo o di latenza stra-

namente diverso, da pochi giorni a moltissimi anni, secondo i casi. Tutti le parti del fegato ne sono colpite, ma in grado vario: qua è manifesta una semplice proliferazione dei dotti biliari, là si è già costituita una zona cistica, e, poichè la causa fu identica e colpì tutto il fegato nello stesso momento, bisogna ammettere che il processo morboso vari fortemente e stranamente la propria energia di sviluppo in uno stesso caso, nei diversi segmenti di uno stesso fegato, che di fronte al neoplasma si trovano in condizioni pienamente corrispondenti. Questa variabilità non può venire bene spiegata dalla teoria neoplastica: essa si limita a constatare la mancanza di fenomeni infiammatori acuti o subacuti, la mancanza della cirrosi e della stasi biliare e sussiste, come scrive il *Siegmund*, per esclusione. Io invece penso se almeno in qualche caso la degenerazione cistica del fegato non corrisponda per i suoi caratteri anatomopatologici a certe forme di degenerazione cistica, d'origine infiammatoria, che si osservano in altri organi e, sovrattutto, nella mammella. Come nella mastite cistica, così pure nel fegato cistico si troverebbero casi nei quali la lesione acquista per speciali condizioni evolutive carattere e impronta proprii quasi di una forma neoplastica, e casi nei quali è più chiaramente scolpita la natura e l'origine sua infiammatoria. Così, volendo riassumere nelle sue successioni il processo morboso in parola, a me sembra che, coi dati ricavati dall'esame istologico del caso, si possa ammetterne, *come causa molto probabile, una irritazione ad esponente minimo, ad azione prolungata e forse continua, localizzata al sistema delle vie biliari, per la quale si ha in un primo tempo, sviluppo di connettivo all'intorno di esse, poi una loro proliferazione alla quale, per lo stimolo nuovo, consegue una attiva proliferazione connettivale: i dotti biliari di nuova formazione vanno successivamente incontro a dilatarsi per l'aumento della pressione interna e per la diminuita resistenza della parete.*

La presenza di un connettivo abbondante all'intorno dei dotti biliari fu notata da altri, così per citarne alcuni, dal *Boye*, dall'*Hippel*, dal *Siegmund*. *Rolleston* e *Kantack* descrissero in un neonato di un mese una degenerazione cistica del fegato, diffusa, accompagnata da una cirrosi biliare. Intorno ai vasi biliari si vedeva un grosso anello di connettivo, ora molto ricco di cellule,

ora a tessitura fascicolata. Mancava ogni segno clinico ed anatomopatologico di una stasi biliare: d'altra parte, data l'età del soggetto e le condizioni della lesione, è probabile che la cirrosi biliare rappresentasse un fatto patologico iniziatosi anche prima della funzione biligena del fegato. Così almeno pensano gli AA.

In conclusione, l'aumento del connettivo all'intorno dei dotti venne constatato con una certa frequenza, ma nessuno degli autori citati vi pose attenzione come ad un fatto importante nella patogenesi del fegato cistico. È certo che, almeno nel mio caso, esso rappresenta il primo segno della lesione ed è avvertibile anche in spazi nel resto completamente integri. Importante sarebbe decidere se la proliferazione di vie biliari è una conseguenza diretta di questi fatti di periangicolite. Io lo credo, ma non è possibile indicarne il meccanismo: però fra l'altro si può anche supporre che la neoformazione avvenga in corrispondenza ed in causa di una stenosi, di una occlusione verificatasi in un tratto di un dotto biliare strozzato da questi anelli di connettivo fibroso. Debbo però confessare che, almeno nel mio caso, non trovai mai canali biliari ristretti od occlusi; ne trovarono invece il *Sabourin* ed il *Muller*: quest'ultimo tenne anzi il reperto in un certo conto per la interpretazione del fegato cistico.

Berna, giugno 1906.

Letteratura.

1. Bobrow, Grosse Lebercyste. (Centralblatt f. Chir., 1899).
2. Boye, Cystenleber und Cystennieren. (Centralblatt f. innere Med., 1902).
3. Borrmann, Zur Frage der cystischen Entartung der Leber. (Bibliotheca medica, Abt. G, 1900).
4. Borst, Die Kongenitalen Cystösen Neubildungen der Niere und Leber. (Festschrift der Phys. med. Gesellschaft z. Würzburg, 1899).
5. Chrobach, Ein Fall von Lebercysten. (Wiener Klin. Woch. 1898).
6. Dmochowski e Janowks, Totale cystische Entartung der Leber und der Nieren. (Ziegler's Beitrage, Bd. 16, 1894).
7. Greenish, Ueber d. Adenom d. Leber. (Wiener Med. Jahrbücher, 1882).
8. Henke, Cystenleber und Cystennieren bei einem neugeboren. (Allgm. med. Centralblatt, 1902).
9. Hippel, Ein Fall von multiplen Cystadenomen der Gallegänge mit Durchbruck in 's Gefässistem. (Virchow's Archiv, Bd. 128, 1891).

10. HOFFMANN, Ueber wahre Cysten der Leber mit besonderer Berucksichtigung der Klinisch bedeutungsvollen Cystadenom. (Mitt. a. d. Grenzgebieten der Med. und Chir., Bd. X, 1902).
11. KAHLDEN, Ueber die Genese der multilokulären Cystenniere und Cystenleber. (Ziegler's Beiträge, Bd. XIII, 1893).
12. KELSCH et KIENER, Contributions à l' histoire de l' adenóme du foie. (Arch. de phys. norm. et pathol., Paris, 1876).
13. JOHNSONN, Cystic disease of Kidney an Liver. (Transact. of path. soc. of London, V. 49).
14. LEPMANN, Ueber die echten Cysten der Leber. (Deutsche Zeit. f. Chir., Bd. LIV).
15. MÜLLER, Ueber Cystenleber. (Virchow's Arch., Bd. 154, 1901).
16. NAUNYN, Ueber d. Entw. der Leberkrebse. (Müller's Archiv, 1866).
17. ROLLESTON e KANTHACK, Ein Beitrag zur Pathologie der cystischen Erkrankung der Leber in Neugeborenen. (Virchow's Archiv, Bd. 130, 1892).
18. SABOURIN, Sur un cas d'angiomes biliaires dans la Cirrhose du Foie. (Archives de Physiol., 1882); Sur un cas de dégénérescence kystique du foie et des reins chez l'adulte. (Ibidem).
19. SIEGMUND, Ueber eine cystische Geschwulste der Leber (Gallengamystadenom). (Virchow's Arch., Bd. 115, 1889).
20. STEINER, Beobachtung über polycystische Degeneration der Nieren und der Leber. (Deutsche Med. Woch., 1898, 1899).
21. TERBURGH, Ueber Leber und Cystenniere. I. D. Bonn. 1882. Citato da Borrmann.
22. WITZEL, Hemicephalus mit grossen Lebercysten, Cystennieren und einer Reihe anderer Missbildungen. (Centralblatt f. Gynäkologie, 1880).

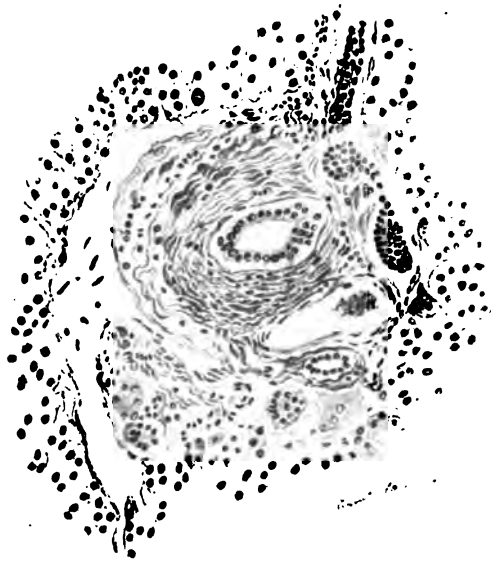
Spiegazione delle figure.

FIGURA 1. — Kor. oc. comp. 4, ob. 8. Uno spazio triangolare a distanza della zona cistica. Si nota neoformazione di vie biliari sotto forma di cilindri epiteliali solidi e all' intorno del dotto biliare un forte aumento di connettivo.

FIGURA 2. — Periferia di uno spazio triangolare in vicinanza della zona cistica. Neoformazione di vie biliari sotto forma di cilindri epiteliali solidi o di una semplice colonna di cellule che si spinge dentro un lobulo epatico. Infiltrazione di cellule piccole rotonde.

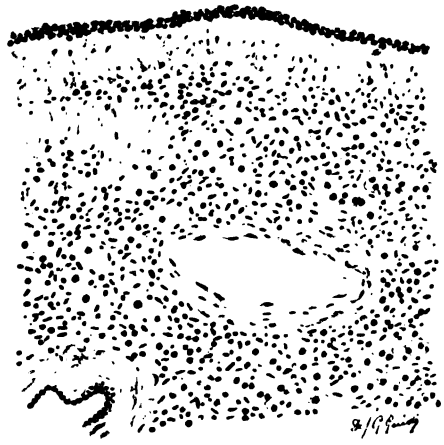
FIGURA 3. — Condizioni del tessuto epatico, in immediata vicinanza della parete di una cisti.

1



2

3



G. CONFORTI — Contributo allo studio sulla genesi del fegato cistico.

[Dall'Istituto d'Igiene della R. Università di Parma].

RICERCHE BATTERIOLOGICHE SULL'*HOG-CHOLERA* SPECIALMENTE IN RAPPORTO ALL' « AVVELENAMENTO DA CARNE ».

Dott. GIUSEPPE FELICE GARDENGHI, libero docente.

I.

Studiando batteriologicamente non pochi « avvelenamenti da carne » a forma prevalentemente gastrointestinale verificatisi in Parma negli ultimi due anni, ho avuto occasione di portare la mia attenzione sui numerosi microrganismi, che, dal 1888 ad oggi, son venuti ad aggiungersi alla prima specie isolata in casi consimili a Frankenhausen da *Gärtner*, e principalmente sulle interessanti affinità che questi microrganismi presentano con altri non meno importanti nella patologia umana o veterinaria, insieme ai quali costituiscono un gruppo bacterico, che prende generalmente il nome dal bacillo dell' Hog-cholera.

In senso lato sotto la denominazione « gruppo dell' Hog-cholera », secondo il significato attribuitogli originariamente da *Smith* in base ad osservazioni morfologiche e cliniche, ampliate ed integrate poi dalle ricerche di *Durham*, *de Nobele*, *Trautmann*, *Schottmüller*, *Smidt*, *Böhme*, ed altri (ricerche particolarmente intese allo studio comparativo degli apparati ricettori delle singole specie per mezzo di sieri specifici), si comprendono i seguenti microrganismi :

1. I *bacilli dell'Hog-cholera propriamente detti*, cioè il tipico *bacillus cholerae suis*, *Salmon* e *Smith* (*b. suipestifer*, *Krüse* ; *Salmonella*, *Lignières*) e le sue varietà, molte delle quali sono state studiate

minutamente, dal punto di vista delle differenze nella morfologia e nella azione patogena, da *Smith*, *Welch* e *Clement*, *Moore*, ecc., mentre ulteriori varietà (se non forse specie distinte) sembra debbano ammettersi, anche a completa parità di tutti gli altri caratteri biologici, in base al diverso comportamento di fronte ai sieri immunizzanti e agglutinanti *(de Nobele)*.

2. Il *bacillus typhi murium*, *Löffler*, già dallo stesso scopritore riconosciuto morfologicamente e funzionalmente molto simile al batterio dell' Hog-cholera, la qual cosa è confermata dalle ricerche di *Smith*, *De Nobele*, *Smidt* e specialmente da quelle recenti di *Wassermann*, *Ostertag* e *Citron*, che hanno messo in luce il potere immunizzante reciproco dei due microrganismi, tra i quali non esisterebbero se non differenze nella virulenza per le diverse specie animali («..... *ist das gegenseitige Verhalten der Schweinepest und der Mäusetyphus-bacillen derart zu charakterisiren, dass sich culturell und gegenüber Immunseris volkommen gleichartig verhalten und nur durch virulenzunterschiede gegenüber verschiedene Thierarten unterscheiden* »).

3. Il *bacillus paratyphi alcalifaciens*, *Schottmüller*, più noto come *paratifo B*, il quale è a ritenersi molto diffuso ed è stato riscontrato in numerose forme intestinali sporadiche ed epidemiche caratterizzate in generale, rispetto alla infezione tifosa, da una maggiore mitezza.

Bohnoff ha messo in luce i rapporti stretti che passano tra il *b. typhi murium* e il *paratifo B*, *Smidt* quelli esistenti tra questo e il *b. suipestifer*. Secondo *Hayo Bruns* e *Kayser* è a ritenersi con molta probabilità identico al *paratifo B* il *bacillus bremensis febris gastricae*, *Kurth*.

4. I *bacilli dell'* « *avvelenamento da carne* » a forma prevalentemente gastro-enterica o almeno una parte di essi.

Già *Silberschmidt* in un caso da lui osservato potè, dalle carni incriminate, isolare un microrganismo così prossimo al *b. suipestifer*, da essere indotto a ritenere che la carne dei suini affetti da Hog-cholera fosse in grado di determinare — e determinasse in pratica molte volte — la caratteristica enterite da ingestione.

Secondo *de Nobele* i bacilli dell' « avvelenamento da carne » si dividerebbero in due sottogruppi:

1°, tipo il *b. enteritidis*, *Gärtner* (Frankenhausen), comprendente i bacilli di Morseele e Gent *(v. Ermengen)*, di Bruges, Bruxelles e Villebroek *(de Nobele)*, di Rumfleth e Haustedt *(Fischer)*.

2°, tipo il bacillo di Aertryck *(de Nobele)*, comprendente i b. di Breslavia *(Flügge)*, di Posen *(Günther)*, di Hatton e Chadderton *(Dur-*

ham), di Sirault *(Hermann)*, di Champfout *(v. Ermengen)*, di Mairelbeek *(de Nobele)*.

Al secondo sottogruppo spetterebbe, a preferenza del primo, un posto a fianco del *b. suipestifer*. Scrive infatti *v. Ermengen* : « *Diese gruppe könnte auch wie de Nobele vorgeschlagen hat, als typischen Vertreter den Schweinepest- (Hog-cholera-) Bacillus haben. In der That besitz die Hog-cholera alle Eigenschaften des Microrganismus von Aertryck, und verhält sich auch gegenüber dem agglutinierenden Serum genau gleich* ».

Le ricerche posteriori di *Trautmann* confermano la distinzione di *de Nobele*, dimostrando altresì che il tipo di Aertryck (al quale è da aggiungere un bacillo isolato da *Trautmann* stesso a Düsseldorf) è « straordinariamente vicino » non solo al *b. suipestifer*, ma ancora al paratifo B di *Schottmüller*, mentre il tipo che fa capo al *b. enteritidis* di *Gärtner* si avvicina maggiormente al paratifo A, assai più raro dell' altro e assai meno importante nella patologia.

Una importante conferma è venuta affatto recentemente per opera di *Kolle*, che in base a richerche proprie e di alcuni suoi allievi, riconosce la « equivalenza » tra il paratifo B, il b. del tifo dei topi e una parte dei microrganismi dell'enterite da ingestione di carni.

Unico punto sul quale esiste ancora qualche controversia è quello riguardante il *b. enteritidis, Gärtner*. Abbiamo veduto che *de Nobele* e altri ne fanno il rappresentante di quei microrganismi dell' « avvelenamento da carne », che più si discostano dal paratifo B, e dal b. dell' Hog-cholera. Per contro *Drigalski* lo classifica sotto il tipo di Aertryck e *Bonhoff* e *Schottmüller* ne rilevano alcune affinità col paratifo B.

Probabilmente (e tale è anche l'opinione di *Böhme*) queste contraddizioni si devono al fatto che colture di svariata origine e non indubbia diagnosi vanno ormai sotto il nome del b. di *Gärtner*, cosicchè non è improbabile che gli accennati sperimentatori abbiano, senza saperlo, studiato microrganismi appartenenti al tipo di Aertryck. D' altra parte *Lubarsch* parla di un b. di *Gärtner* che coagula il latte, e io stesso ne ho studiato uno stipite che presentava qualche affinità col *b. coli*, come sarà detto in seguito.

5. Il *bacillus psittacosis, Nocard*, che già *Durham* e *de Nobele* hanno riconosciuto affine coi bacilli del tipo di Aertryck, e recentemente *Böhme* ha utilizzato per ottenere sieri agglutinanti e anche protrattivi (se non completamente protettivi) verso gli altri microrganismi del gruppo dell' Hog-cholera.

Con uno stesso siero polivalente ottenuto da vari stipiti di *b. suipestifer* Böhme osservò l'agglutinazione a diluzione quasi uguale (circa 1 : 6400) dei b.: *suipestifer*, Aertryck, paratifo B e *psittacosis*.

6. Il *bacillus morbificans bovis, Basenau*, isolato dalle carni di una vacca macellata d'urgenza per malattia. *De Nobele* lo ritiene vicinissimo e forse identico al b. di Aertryck. *Hayo Bruns* e *Kayser* accennano in genere alla sua affinità coi paratifi. *Trautmann* lo colloca in un gruppo a parte, ma dalle sue tabelle risulta evidente che il bacillo di *Basenau* è prossimo ai microrganismi del tipo Aertryck e, benchè in minor grado, al paratifo B, mentre è invece nettamente distinto dai microrganismi del tipo di *Gärtner* e del paratifo A.

Questi sei sottogruppi costituiscono, allo stato attuale della batteriologia, il « gruppo dell'Hog-cholera » notevolmente esteso dalla originaria accezione di *Smith* e forse non ancora completo, dovendosi probabilmente includere in esso anche altri microrganismi, e così, secondo *Hayo Bruns* e *Kayser* il ricordato *b. bremensis febris gastricae*, *Kurth* e, secondo *De Nobele*, il b. di *Malvox*, uno dei molti isolati nella diarrea dei vitelli.

È, come si vede, una grande famiglia microbica che sta a fianco dei b. di *Eberth* e di *Escherich;* i suoi confini non sono ancora ben determinati e vanno digradando più o meno insensibilmente verso le famiglie vicine.

In senso più stretto si intende per « gruppo dell'Hog-cholera » il solo tipico *b. suipestifer* colle sue varietà, le quali non sono poche nè prive di importanza, cosicchè *v. Ermengen*, accennando alle ricerche di *De Nobele* (più sopra ricordate) sul comportamento di vari stipiti del *suipestifer* rispetto ai sieri specifici, scrive: « *es macht dies die Annahme sehr wahrscheinlich, dass sich unter der gemeinsamen Bezeichnung von Hog-cholera. Varietäten und selbst verschiedene Species befinden* » ! Noi ci troviamo dunque anche qui di fronte a determinazioni specifiche non definite, nè sicure.

Comunque, chiamando a soccorso tutti i mezzi diagnostici capaci di dare qualche lume, ho potuto identificare diversi microrganismi nei casi di « avvelenamento da carne » da me studiati, e tra essi uno che non differiva per nulla dal *b. suipestifer* così come è tipicamente descritto dagli autori che se ne sono occupati: *Salmon* e *Smith*, *Raccuglia, Preisz*, *Karlinski*, *Joest*, ecc.

Tutte le volte che ci si trova di fronte a gastro-enteriti da ingestione di carne si cerca naturalmente di determinarne la etiologia: l'indagine non è però sempre facile nè la risposta esauriente.

Si può, io credo, ammettere a priori come possibile una delle seguenti ipotesi:

1. Carni provenienti da animali ammalati o, meglio e più genericamente, carni *primitivamente* infette.

2. Carni originariamente sane, ma inquinatesi *secondariamente*, al momento cioè della lavorazione, pel contatto con carni infette o per l'uso di strumenti che abbiano servito in precedenza per carni infette e non siano stati sottoposti a sufficienti misure di nettezza e disinfezione.

3. Carni originariamente sane e mantenutesi tali anche durante la lavorazione o preparazione, ma inquinate *tardivamente* per opera di microrganismi patogeni sparsi nell'ambiente.

Quest' ultima possibilità è certamente la meno facile a dimostrarsi e forse la meno frequente in pratica, poichè non abbiamo nessuna ragione per ritenere che il *b. enteritidis* e i microrganismi affini siano molto diffusi nell' ambiente.

Noi ci vediamo perciò ricondotti a una delle due prime possibilità e cioè all' origine diretta (1° caso) o indiretta (2° caso) dell' « avvelenamento » da carni primitivamente infette.

È questa l' opinione di *Trautmann* a proposito del caso da lui osservato a Düsseldorf (« *Die Möghlichkeit, dass alle sverkaufte Fleisch anfänglich gesund gewesen ist und nur « zufallig » inficirt worden sei, ist möghlich, aber nicht wahrscheinlich. Denn einmal haben die Untersuchungen der früheren Fleischvergiftungen gelehrt, dass das Krankmachende Fleisch wohl ohne Ausnahme von bereits Kranken, meist nothgeschlachteten Thieren stammt, dann auch ist meines Wissens kein Fall bekannt, wo diese infectiösen Bacterien in unverseuchter Umgebung des Menschen nachgewiesen worden wären.* ») e, in genere, di *v. Ermengen* (« *Indessen sind die krankheitserscheinungen, welches durch ursprünglich normales, aber nach Schlachtung gesundheitschädlich gewordenes Fleisch verursacht werden, in Wirklichkeit äusserst selten* »).

Così essendo le cose, si dovrebbe concludere che i microrganismi causa dei fenomeni morbosi nel caso da me studiato (si trat-

tava di carne suina e precisamente di « cicciolata » e cioè di residui e ritagli svariatissimi di organi e tessuti portati a 40–45 gradi e compressi con un torchio per estrarne il grasso, cosicchè assumono la forma come di grandi focacce) esistevano primitivamente nelle carni incriminate e che queste, con tutta probabilità, appartenevano ad animali ammalati.

A me sembra tuttavia che una simile conclusione (assai importante dal punto di vista della polizia sanitaria) non sia completamente giustificata se non si conosce la diffusione e la distribuzione del *b. suipestifer* e dei germi consimili nei suini e sia escluso che essi possano trovarsi nell' organismo di questi animali anche all' infuori dello stato di malattia.

II.

Una tale ricerca non è a mia conoscenza e mi è sorto pertanto il proposito di portare un contributo all' argomento.

Il ricordo delle importantissime ricerche di *Karlinski* ed altri sulla diffusione del *b. suisepticus* e dei suiseptisimili, mi faceva pensare che lo studio che avevo in animo di compiere, potesse avere interesse anche dal lato epidemiologico.

Mi si presentava però una difficoltà che apparirà evidente a chi consideri quanto ho sopra riferito intorno al gruppo dei bacilli dell' Hog-cholera: la difficoltà della diagnosi differenziale del *b. suipestifer* sia dal *b. coli* e dal b. di *Gärtner*, sia, e specialmente, dal b. di Aertryck e microrganismi affini.

A questo proposito credo necessario riferire alcune osservazioni personali comparative, compiute sopra 2 stipiti di *suipestifer* posseduti dal laboratorio, dei quali uno (*b. suipestifer* I) proviene dall' Istituto di anatomia patologica della Scuola Veterinaria di Parma, cortesemente fornito dal Prof. *Gherardini*, l'altro (*b. suipestifer* II) proviene da *Král*. A questi deve aggiungersi (e le ricerche furono appunto fatte per la sua identificazione) il b. affatto simile al *suipestifer* isolato dalla cicciolata e dall' intestino delle persone che ammalarono di enterite per averne ingerito (*b. suipestifer* III?). Furono inoltre presi in esame, per confronto, i seguenti microrganismi coltivati in cultura pura nel laboratorio:

Un *b. coli* patogeno isolato dall' intestino umano; i *b. enteritidis (Gärtner)*, *breslaviensis (Flügge)* provenienti da *Král*, e un paratifo B, cedutomi dal Prof. *Gherardini*.

Io non mi soffermerò sui dati morfologici che, come è già noto, forniscono scarsi elementi diagnostici.

I metodi di colorazione non sono specifici: la presenza di corpi polari, la *peripheryc stain*, che *Smith* riteneva caratteristica, è grandemente incostante, per quanto non mi sembri giustificata la opinione di *Böder* che si tratti di una espressione degenerativa, ciò che sarebbe possibile soltanto se si ammettesse che alcuni stipiti di *b. suipestifer* avessero una speciale tendenza (ereditaria) a degenerare anche in condizioni di età e di mezzo le più favorevoli, come *Häuser* ha dimostrato per alcuni protei.

Il *b. suipestifer*, insieme a una notevole variabilità di forma, ha una colorabilità molto ineguale sia in preparati provenienti da culture anche giovani, sia in preparati provenienti dai tessuti animali. Questa proprietà è però divisa da molti microrganismi dell' « avvelenamento da carne » e anche dai batteri della setticemia emorragica (e così dal *b. suisepticus*).

Il b. suipestifer è dotato di un movimento proprio, movimento assai complesso, nel quale si può distinguere una oscillazione quasi pendolare per la quale i due poli si spostano verso piani opposti e una rotazione attorno all' asse longitudinale: il movimento che ne risulta è serpentino e spesso assai vivace, specialmente nelle giovani culture. Soltanto *Smith* ha descritto nel 1899 una varietà immobile.

Il movimento è naturalmente sostenuto da un apparato cigliare abbondante, ben colorabile con tutti i metodi e specialmente con quelli di *Löffler* e di *Pitfield*.

Però nè il modo del movimento, nè il numero e la disposizione della ciglia rappresentano valevoli mezzi diagnostici rispetto al *b. coli* e ai microrganismi affini, e ciò contrariamente alla opinione di *Preisz* il quale però ammetteva inesattamente che il *b. coli* non possedesse mai più di 1 o 2 ciglia.

Era pertanto necessario rivolgersi allo studio comparativo della attività biochimica del *b. suipestifer*. Io accennerò ai punti più importanti, che ho sottoposto a controllo sperimentale, riassumendo i risultati della Tabella I.

Reazione dell' indolo. — Mentre la maggior parte degli autori ha dimostrato che il *b. suipestifer*, a differenza del *b. coli* e al pari dei microrganismi dell' « avvelenamento da carne », non produce indolo,

Voges e *Proskauer* hanno rilevata formazione di indolo, benchè in modo variabile secondo gli stipiti studiati e i peptoni impiegati nella preparazione dei brodi.

Io ho ricercato comparativamente l' indolo ricorrendo alla reazione di *Nencki*, come più sensibile (estrazione con alcool–etere previa acidificazione con acido acetico, separazione ed evaporazione dell'etere, sul residuo reazione solita con acido solforico e un nitrito).

Reazione del triptofano. — Non sono a mia conoscenza ricerche comparative sui microrganismi del gruppo dell' Hog–cholera relativamente alla reazione del triptofano, che è pure importantissima. Da pochi anni questa reazione è stata applicata alla batteriologia (*Erdmann* e *Winternitz*, 1903), ma alla chimica biologica è nota da maggior tempo. Fu *Nencki* nel 1895 che trattando i residui della digestione pancreatica con acqua di bromo ottenne composti di colore rosso-violetto (« *Bromkörper* »), che furono poi isolati e studiati prima da *Kurajeff*, poi da *Hopkins* e *Cole*, i quali identificarono il più caratteristico di essi, di color violetto, con un composto della serie aromatica, $C_{11} H_{12} N_2 O_2$, uguale o isomero coll'acido scatolo-amido-acetico. Sostanze analoghe si ottengono coll' acqua di cloro (*Beitler*) ed è questa appunto che venne usata in chimica e batteriologia da *Erdmann* e *Winternitz*.

Io però mi sono valso del procedimento originario, trattando le culture in brodo peptonato con acqua di bromo previa lieve acidificazione con acido acetico.

Reazione rossa di Voges e Proskauer. — *Voges* e *Proskauer* hanno ritenuto come specifico del *b. suipestifer* il prodursi — in circa 24-36 ore — di una bella colorazione rossa, fluorescente, « simile a quella di una soluzione alcoolica allungata di eosina », trattando le culture in brodo peptonato con una soluzione concentrata di potassa caustica. Tale colorazione persisterebbe per qualche tempo (anche più giorni), per cambiarsi poi gradualmente in un bruno grigiastro, specie sotto l'azione dell' ossigeno atmosferico.

Per quanto è mia conoscenza, questa « *Kalilaugerotreaktion* » non è stata confermata da alcun osservatore ed è stata espressamente negata da *Böder*. Non mi risulta neppure che se ne sia indagata la natura chimica. Io l'ho ricercata sui vari stipiti di *b. suipestifer* usando i mezzi culturali più svariati e mai mi è riuscito di vedere, sotto l'azione della potassa (usata rispettivamente al 5-10-20 %), se non la tinta rosso–mogano più o meno intensa che si produce nei mezzi contenenti zuccheri. Esito egualmente negativo ho ottenuto con culture pure di molti altri microrganismi.

Devo però accennare che una colorazione rossa — tra il colore delle soluzioni alcooliche allungate d' eosina e il rosso-rubino — l'ho ottenuta alcune volte trattando con potassa al 10 °/₀ culture miste di vari microrganismi intestinali, *(b. coli*, protei, e altri). Si tratta di una colorazione che si produce dopo 12-24 ore e in contatto dell' aria imbrunisce rapidamente, ma protetta, ricoprendo la cultura con uno straterello di olio di vaselina, si mantiene a lungo. Non è estraibile coi comuni solventi (alcool, alcool amilico, etere, cloroformio) e per questo e per altri caratteri ricorda alcuni prodotti di scomposizione degli amidoacidi *(Schmiedeberg)*.

Senza però volere — per ora — venire a conclusioni, che sarebbero azzardate, intorno all' essenza di questo fenomeno (del quale posso solo supporre ma non affermare con sicurezza la identità con quello descritto da *Voges* e *Proskauer)* interessa ad ogni modo notare che il *b. suipestifer* non ha dato la pretesa caratteristica reazione.

Comportamento verso gli idrati di carbonio. — Il potere fermentativo sugli idrati di carbonio è stato, nel *b. suipestifer*, variamente ammesso. Secondo *Preisz* il glucosio non sarebbe attaccato; secondo *Karlinski* in scarsa misura. *Smith* ha trovato che il glucosio è scomposto, ma non il lattosio e il saccarosio. Una cultura isolata da *Voges* attaccava con forte produzione di gas tutti gli idrati di carbonio coi quali venne cimentata, non esclusi gli esobiosi, gli amidi, gli alcool polivalenti.

Le ricerche precise di *Böder* concordano con quelle di *Smith* e fanno ritenere per fermo che il *b. suipestifer* determini, con produzione di gas e di acidi, la fermentazione del glucosio, ma non del lattosio e del saccarosio. *Böder* spiega i diversi risultati ottenuti da altri invocando differenze di temperatura, di composizione del mezzo nutritivo (la gelatina avrebbe un' azione sfavorevole ai processi fermentativi), e sopratutto di virulenza. Su quest' ultima ipotesi però io non potrei convenire, avendo studiato anche culture dotate di scarsa virulenza ma notevolmente attive verso gli zuccheri.

Io ho sperimentato operando a 37°, in tubi a fermentazione con brodo peptonato con aggiunta dell' 1-2 °/₀ di vari idrati di carbonio: monosaccaridi (glucosio), disaccaridi (lattosio, saccarosio), alcool polivalenti (mannite, glicerina).

Alla attività fermentiva sugli zuccheri si riporta anche il comportamento dei microrganismi nel terreno di *Drigalski* e *Conradi*, col quale ho operato sia nel modo solito con culture a piatto, sia in tubi per infissione.

Comportamento nel latte. — Solo in parte alla stessa serie di fatti biochimici sugli idrati di carbonio e in parte ad altre azioni, è dovuto il modo di comportarsi del *b. suipestifer*, nel latte.

Già *Smith* ha dimostrato che il latte si fa opalescente e translucido; la reazione neutra non muta o, più spesso, si fa nettamente alcalina; non si ha coagulazione (secondo *Bunzl-Federn* si avrebbe tardivamente — dopo parecchi mesi — la trasformazione del latte in una massa gelatinosa alcalina).

L' aspetto opalescente e translucido del latte è, per alcuni *(Moore)* dovuto a un processo di saponificazione, per altri *(Canera)* a un processo di peptonizzazione.

La stessa disparità di opinioni si ha a proposito dei b. dell' « avvelenamento da carne », che si comportano analogamente al *b. suipestifer:* una saponificazione è ammessa da *Conradi, Drigalski* e *Jürgens:* una peptonizzazione da *Fischer*. Ora, se si può ammettere e facilmente spiegare un processo di saponificazione (data la notevole produzione di alcali), è meno verosimile un processo di peptonizzazione — che sa-

Tabella

	b. coli	b. enteritidis	b. breslaviensis	b. paratyphi
Reazione dell' indolo.....	Positiva.	Tracce?	Negativa.	Negativa.
Id. del triptofano.....	Scarsa.	Id.	Id.	Id.
Id. di *Voges* e *Proskauer*.	Negativa.	Negativa.	Id.	Id.
Azione sul glucosio.....	Abbondante formazione di acidi e di gas.	Abbondante formazione di acidi e di gas.	Mediocre formazione di acidi e di gas.	Mediocre forma acidi e di ga
Id. sul lattosio.....	Id.	Scarsissima azione.	Nessuna azione.	Nessuna az
Id. sul saccarosio.....	Nessuna azione.	Nessuna azione.	Id.	Id.
Id. sulla mannite.....	Mediocre formazione di acidi e gas.	Scarsissima azione.	Id.	Id.
Id. sulla glicerina.....	Scarsa azione.	Nessuna azione.	Id.	Id.
Sviluppo in agar *Drigalski* e *Conradi* (a piatto).	Colonie rosse.	Colonie bleu.	Colonie bleu.	Colonie b
Id. (per infissione).....	Agar arrossato e spezzato per notevole sviluppo di gas.	Agar bleu, poche bolle di gas lungo la linea d' innesto.	Agar bleu, nessun sviluppo di gas.	Agar bleu, sviluppo di
Cultura in latte (dopo 24 ore).	Coagulata con reazione acida.	Non coagulata, lievissima reazione acida.	Non coagulata, reazione alcalina.	Non coagula zione alcal
Id. (dopo 10 giorni).....	Id. con separazione di siero.	Id. latte di aspetto non variato.	Id. latte di aspetto non variato.	Id. latte tra
Sviluppo in agar con rosso neutro.	Pronta fluorescenza e formazione di gas.	Pronta fluorescenza e formazione di gas.	Lieve fluorescenza.	Lieve fluor

rebbe nel caso speciale una trasformazione tripsica — per parte di microrganismi incapaci di sciogliere la gelatina, di intaccare l' albume e il siero coagulati, di dare la reazione del triptofano.

Memore che, secondo *Trautmann*, « *die Schnelligkeit und der Grad der Alkalisirung des Molkens und der Milch ist einer der angedeuteten Unterschiede der einzelnen Varietäten der Fleischvergifter* », ho confrontato la produzione di alcali dei vari microrganismi aggiungendo, come indicatore, della tintura neutra di tornasole al latte.

Comportamento rispetto al rosso neutro. — Ho studiato anche questo elegante e spesso utilissimo mezzo diagnostico ricorrendo all' agar preparato secondo il metodo di *Rothberger* modificato da *Oldekop*. Il metodo di *Rothberger* fu già impiegato da *Böhme*, il quale non riconobbe alcuna differenza tra i vari microrganismi del gruppo dell' Hog-cholera.

I.

b. paratyphi B.	b. suipestifer (I)	b. suipestifer (II)	b. suipestifer (III ?)
Negativa.	Negativa.	Negativa.	Negativa.
Id.	Id.	Id.	Id.
Id.	Id.	Id.	Id.
Mediocre formazione di acidi e di gas.	Mediocre formazione di acidi e di gas.	Mediocre formazione di acidi e di gas.	Mediocre formazione di acidi e di gas.
Nessuna azione.	Nessuna azione.	Nessuna azione.	Nessuna azione.
Id.	Id.	Id.	Id.
Id.	Id.	Id.	Id.
Id.	Id.	Id.	Id.
Colonie bleu.	Colonie bleu.	Colonie bleu.	Colonie bleu.
Agar bleu, nessuno sviluppo di gas.	Agar bleu, nessuno sviluppo di gas.	Agar bleu, nessuno sviluppo di gas.	Agar bleu, nessuno sviluppo di gas.
Non coagulata, reazione alcalina.	Non coagulata, reazione invariata.	Non coagulata, reazione alcalina.	Non coagulata, reazione alcalina.
Id. latte translucido.	Id. reazione alcalina, aspetto non variato.	Id. latte translucido.	Id. latte translucido.
Lieve fluorescenza.	Lieve fluorescenza.	Lieve fluorescenza.	Lieve fluorescenza.

Risulta dalle osservazioni riferite che il *b. suipestifer* può agevolmente, in base alle sue proprietà biochimiche, essere differenziato dal *b. coli.*

Non è possibile, al contrario, distinguerlo dal paratifo B e da alcuni dei microrganismi dell' « avvelenamento da carne », appartenenti, come il *b. breslaviensis*, al tipo di Aertryck.

Quanto agli altri microrganismi appartenenti al sottogruppo del *b. enteritidis* di *Gärtner*, sono pure molto prossimi al *b. suipestifer* e soltanto per qualche carattere ricordano il *b. coli.*

Per poter pervenire alla identificazione del *b. suipestifer* occorre pertanto ricorrere ad altre indagini e, tra queste, anzitutto all' esame del *potere patogeno.*

D' ordinario — limitando lo studio ai comuni animali da esperimento — il *b. suipestifer* è notevolmente patogeno per il *mus musculus*, per le cavie, pei conigli. In tutti questi animali la infezione si può avere specialmente per iniezione sottocutanea o intraperitoneale e per introduzione nelle vie digerenti.

È sopratutto caratteristica la virulenza del germe per via sottocutanea; quantità assai piccole di cultura — proporzionatamente alle mole dell' animale — determinano la morte in generale fra il 3° e il 5° giorno. Al punto dell' innesto si osserva soltanto un lieve arrossamento. Il tubo digerente è normale, la milza ingrossata e congesta; il fegato presenta numerosi focolai necrotici che mancano però nei casi a decorso molto acuto, nei quali si ha una diffusa degenerazione torbida del fegato e anche dei reni. Nella milza, nel fegato all' intorno dei focolai necrotici e, più o meno abbondantemente, nel sangue si trovano i bacilli.

Per iniezione intraperitoneale si ha la morte in un tempo variabile (12–24 ore, secondo *Schreiber*; 3–7 giorni, secondo *Karlinski*) e si riscontra alla sezione un versamento sieroso; i vasi peritoneali e intestinali sono iniettati; dal sangue si può isolare il microrganismo.

Per introduzione nelle vie digerenti si ha l' insorgenza, di una forma abbastanza rapida (nei topi altrettanto rapida quanto quella consecutiva alle inoculazione sotto cute), che incomincia nel tubo digerente con necrosi dell' apparato linfatico e successive ulcerazioni, e si estende poi a tutto l' organismo dando la morte per infezione generale.

I fenomeni descritti certamente differiscono da quanto si osserva col *b. coli*, se pure si può parlare di un quadro tipico della azione patogena di questo microrganismo che è dotato, di virulenza variabilissima sia originariamente, sia sotto molteplici influenze. Sono ad ogni modo da notare come caratteri abituali del *b. coli:* la considerevole resistenza dei topi, specialmente bianchi: il fatto che in tutti gli animali, salvo che trattisi di grandi dosi, la inoculazione sotto cute dà luogo, anzichè a una infezione generale, a formazione di ascessi; l' esito affatto incostante della introduzione di colture *per os.*

Noi possiamo pertanto — in casi ordinari — differenziare anche con esperimenti sugli animali il *b. suipestifer* dal *b. coli.* Non così dai vari microrganismi dell' « avvelenamento da carne », i quali presentano in genere (salvo che in culture molto vecchie) una notevole virulenza pei topi, pei conigli, per le cavie e la esplicano tanto sotto cute e nel peritoneo quanto per via intestinale.

Gli esperimenti che ho fatto al proposito, relativamente ai microrganismi a mia disposizione, concordano colle osservazioni di *Böhme*, che egli così riassume: « *Die Virulenzprüfung des B. der Psittacose bei Mäusen und Meerschweinchen ergab ähnliche Resultate, wie sie etwa für Mäusetyphus oder andere Glieder der Hogcholeragruppe bestehen: starke Infectiosität bei subcutaner und intraperitonealer Injection und die Möglichkeit, tödtliche Erkrankungen auch bei stomachaler Einverleibung zu erzeugen. In allen Fällen lässt sich der Bacillus im steril entnommenen Herzblut der verendeten Thiere nachweisen* ».

Tutto quanto si è detto fin qui corrisponde alle condizioni ordinarie: esistono però delle eventualità atipiche che complicano ancor più lo studio di questo argomento. Alludo alla esistenza di forme poco virulente o avirulente di *b. suipestifer*, studiate specialmente da *Smith.* Il *b. suipestifer* γ di questo autore è dotato di scarsa virulenza; il *b.* δ è quasi completamente avirulento; il *b.* ζ non è patogeno pel coniglio, ma determina nel maiale il tipico Hog-cholera. Una varietà isolata da *Welch* e *Clement* era ugualmente innocua pel coniglio, e nel maiale (per via orale) dava luogo a una enterite non letale; *Bang* descrisse una forma consi-

mile innocua pel coniglio e pel topo. Anche all' infuori di questi casi speciali è dimostrato fin dalle prime osservazioni di *Salmon* e *Smith* che la virulenza del *b. suipestifer* varia grandemente nelle diverse epidemie.

Da tutto ciò risulta che neppure dallo studio dell' azione patogena (almeno limitatamente ai piccoli animali da laboratorio) è lecito trarre elementi decisivi di diagnosi.

Non resta che lo studio di una ultima serie di fenomeni: quelli di agglutinazione e di batteriolisi.

Ma è a ritenersi possibile una diagnosi di specie in base a queste « reazioni di immunità » ?

Già ho riferito che le conclusioni attualmente accettate intorno al raggruppamento del *b. suipestifer* e dei germi affini sono in gran parte il frutto di studi compiuti per mezzo di sieri agglutinanti e batteriolitici. Sono appunto questi studi che hanno alquanto modificato il concetto della « specificità » assoluta delle reazioni di *Grüber-Widal* e di *Pfeiffer*, nel senso che accanto all' azione strettamente specifica se ne osserva una che si estende anche ad altri microrganismi e stabilisce così dei gruppi naturali di specie affini (*Gruppenreaktion* di *Pfaundler*). Questa azione accessoria — basata sulla esistenza in specie microbiche diverse di elementi ricettori comuni o ugualmente influenzabili — è tanto più estesa quanto più alto è il grado d' azione del siero, cosicchè un siero di alto valore, mentre esercita una azione più intensa sulla specie sua propria, ha un raggio d' azione sopra un maggior numero di microrganismi affini, (*Hayo Bruns* e *Kayser*). Essa non riesce però a cancellare la natura specifica delle azioni agglutinanti e batteriolitiche, la quale si manifesta sempre, per quanto con varia evidenza, e così maggiormente per quei microrganismi che, come il vibrione colerico e il b. del tifo, hanno ricettori in gran parte loro propri ed esclusivi (« *Partialrezeptoren* »), in minor grado per il paratifo e per germi affini, che oltre a ricettori propri ne presentano parecchi comuni a specie differenti (« *Grundrezeptoren* »).

Non manca però chi al contrario pensa che la « reazione di gruppo » tolga ogni valore alla « reazione specifica » e così recentemente *Zupnik*, che ammette soltanto una « reazione generica » per la quale si verrebbero a raccogliere insieme il b. di *Eberth*, i

b. disenterici, i paratifi, i b. degli « avvelenamenti da carne » delle più svariate provenienze e il *b. suipestifer*. Ma *Kolle* è decisamente contrario a questa opinione: « *Es ist mir unverständlich* » — egli scrive — « *wie einzelne Autoren immer wieder die Behauptung aufstellen, bei den Typhus, Paratyphus und Enteritisbakterien bestände eine so weit gehende Gemeinschaftlichkeit des Receptoren - apparates, dass eine sichere Differenzirung derselben mittels der Agglutination nicht möghlich währe* ». E conclude: « *Die Immunitätsreaktionen sind, von verschwindenden Ausnahmen abgesehen, specifisch. Nicht den Gattungen oder Gruppen, sondern den Arten der Bakterien sind sie bei richtiger Versuchsandordung congruent* ».

Io ho ritenuto necessario procedere a qualche prova sperimentale e ho usato i seguenti sieri monovalenti, ottenuti iniettando sotto la cute di un coniglio una emulsione di cultura in agar mantenuta a 55° per 1 ora; l'iniezione si ripeteva ogni 7 giorni con dosi crescenti partendo dalla quantità iniziale di $^1/_2$ cc.:

A. *Siero del b. enteritidis, Gärtner;*
B. *Siero del b. paratyphi;*
C. *Siero del b. suipestifer* (I);
D. *Siero del b. suipestifer* (III ?).

La agglutinazione fu studiata microscopicamente colle varie diluzioni di siero per la durata di due ore, durante il quale periodo di tempo si manteneva in osservazione, per ciascuna prova, una goccia pendente di controllo.

I risultati sono raccolti nella Tabella II.

Tabella II.

		b. coli	b. enteritidis	b. breslaviensis	b. paratyphi B	b. suipestifer (I)	b. suipestifer (II)	b. suipestifer (III ?)
Siero A (B. Paratyphi B)	1 : 10000				—			
	1 : 5000				+		—	—
	1 : 2500			—	+ +	—	+	+
	1 : 1000			+	+ + +	+ +	+	+ +
	1 : 500			+ +	+ + +	+ + +	+ +	+ + +
	1 : 100	—	—	+ + +	+ + +	+ + +	+ +	+ + +
	1 : 100	+ ?	—	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +
Siero B (B. Enteritidis)	1 : 10000							
	1 : 5000							
	1 : 2500		—					
	1 : 1000	—	+					
	1 : 500	+ ?	+ +					
	1 : 100	+ +	+ + +	—				
	1 : 40	+ + +	+ + +	+ ?	—	—	—	—
Siero C. (B. Suipestifer I)	1 : 10000					—	—	—
	1 : 5000					+	+ ?	+
	1 : 2500			—	—	+ +	+ +	+
	1 : 1000			+	+	+ + +	+ +	+ +
	1 : 500			+	+ +	+ + +	+ + +	+ +
	1 : 100	—	—	+ +	+ +	+ + +	+ + +	+ + +
	1 : 50	+	+ ?	+ +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +
Siero D (B. Suipestifer III ?)	1 : 10000					—	—	—
	1 : 5000				—	+ ?	+	+
	1 : 2500			—	+ ?	+ +	+	+ +
	1 : 1000			+	+ +	+ + +	+ +	+ + +
	1 : 500			+	+ +	+ + +	+ + +	+ + +
	1 : 100	—	—	+ +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +
	1 : 50	+	+ ?	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +

(+, + +, + + + indicano agglutinazione più o meno rapida; — indica reazione negativa).

Accanto alle prove di agglutinazione ho studiato anche il fenomeno di *Pfeiffer* inoculando nel peritoneo di cavie una dose altrimenti letale dei singoli microrganismi insieme con quantità varie dei diversi sieri. A intervalli, dopo la iniezione, estraevo per mezzo di un tubo capillare l' essudato peritonale per studiare gli eventuali fatti di batteriolisi. Nonostante le inevitabili irregolarità inerenti al metodo, i risultati hanno corrisposto a quelli della agglutinazione.

Da queste prove risulta pertanto: che il *b. suipestifer* presenta ricettori comuni a molti microrganismi e tra questi anche al *b. coli*. La maggiore affinità si rileva però tra il *b. suipestifer*, il paratifo B e il *b. breslaviensis* (rappresentante del tipo Aertryck). Il *b. enteritidis*, *Gärtner* si mostra più affine al *b. coli*. È a ritenersi infine che il *b. suipestifer* (III?), isolato dalla carne causa di « avvelenamento » appartenga veramente alla specie alla quale venne attribuito, coincidendo con essa non soltanto pei caratteri morfolologici e biochimici (il che non è sufficiente alla identificazione) ma ancora per il comportamento verso i sieri agglutinanti e batteriolitici, ai quali, nonostante le accennate affinità, è da attribuirsi valore specifico.

III.

Restano stabiliti in tal modo gli elementi sui quali si poteva basare la diagnosi di *b. suipestifer*, come segue: « Bacilli per lo più brevi: non resistono alla decolorazione col metodo di *Gram*; si colorano spesso molto inegualmente coi comuni colori d'anilina: non fondono la gelatina e su questa e sui comuni mezzi di cultura (brodo, agar, patate) crescono in modo simile al *b. coli*; non danno le reazioni dell' indolo e del triptofano; degli zuccheri attaccano quasi esclusivamente il glucosio; crescono nel latte senza coagularlo rendendolo opalescente e translucido con produzione di alcali; sono agglutinati dai sieri specifici anche in forte diluzione; quando sono virulenti l' azione patogena più caratteristica è quella che si ottiene coll' iniezione sottocutanea specialmente nel topo ».

Sulla guida di questi caratteri io ho voluto studiare la diffusione del *b. suipestifer* ed eventualmente dei microrganismi affini, ricercandoli nel contenuto intestinale di suini in condizioni svariate.

L' opportunità dello studio mi si è presentata nell' estate 1905, nel qual tempo ho potuto nel comune di Salsomaggiore, in unione al Veterinario Dr. *Contini*, visitare molte stalle e seguire giornalmente una tipica epidemia di Hog-cholera a forma intestinale occorsa nella stalla *Roffi* a Scipione di Salsomaggiore. Si trattava di una stalla contenente 40 maiali dei quali 22 di pochi mesi e di recente importazione, gli altri adulti; l' infezione scoppiò nei primi, che vennero subito isolati , e colpì soltanto piccola parte degli ani-

mali adulti. I casi furono 25; la mortalità raggiunse il 66 %; non si ebbe, grazie alle energiche misure prese, diffusione ad altre stalle dei dintorni. Io potei studiare in tale occasione la flora intestinale, 1. di animali ammalati, 2. di animali convalescenti e guariti, 3. di animali sani venuti in contatto con ammalati, 4. di animali sani rimasti sempre lontani dall' infezione.

L' isolamento fu fatto quasi esclusivamente in placche di agar preparato secondo la formula di *Drigalski* e *Conradi*.

Constantemente ho trovato nell' intestino dei maiali microrganismi che presentano tutti o in gran parte i caratteri del *b. coli* e specialmente quelli inerenti alla scomposizione della molecola albuminoide e degli idrati di carbonio. Questi microrganismi si riscontrano in animali sani o ammalati e sono spesso dotati di grande virulenza.

Quanto agli altri microrganismi che si discostano dal *b. coli* e che, pei caratteri culturali e biochimici, entrano nel gruppo dell' Hog-cholera (in senso lato) essi vennero isolati come è indicato nella Tabella III, nella quale si accenna al loro comportamento coi sieri specifici e al risultato dell' inoculazione sottocutanea a topi e conigli.

Tabella III.

Soggetti delle ricerche	Animali				
	malati	convalescenti	guariti da 2-3 mesi	sani che ebbero rapporti con malati	sani che non ebbero rapporti con malati
Osservazioni	20	6	6	10	25
Casi nei quali si isolarono bacteri appartenenti per i caratteri morfologici, culturali, biochimici al gruppo dell' Hog-cholera. — In totale.	19	5	6	5	4
Id. id. — Bacteri agglutinabili specificamente coi sieri del *b. suipestifer* e virulenti.	14	4	2	3	—
Id. id. — Bacteri agglutinabili specificamente coi sieri pel *b. suipestifer* ma non virulenti.	5	1	3	2	2
Id. id. — Bacteri non agglutinabili specificamente.	2 (contemp. ad altri b. delle prec. categorie)	—	1	1 (contemp. a un b. della prec. categorie)	2

Risulta da queste osservazione che la diffusione del b. dell' Hog-cholera è maggiore di quanto generalmente si ritiene.

Microrganismi con tutti i caratteri del *b. suipestifer,* compresa la reazione agglutinante specifica, ma non sempre ugualmente patogeni, non soltanto si riscontrano *quasi* costantemente nell' intestino degli animali affetti da Hog-cholera e con molta frequenza negli animali convalescenti e nei guariti fino a 3 mesi dalla pregressa infezione, ma si trovano pure in oltre la metà degli animali sensibilmente sani che sono stati in contatto degli ammalati.

Microrganismi affatto identici, ma sempre sprovvisti di virulenza, vennero isolati in alcuni degli animali sani che non avevano avuto rapporti con ammalati.

Io ho praticato anche ricerche sul sangue, ma ho potuto isolare il *b. suipestifer* soltanto in alcuni animali ammalati (4 volte su nove), mai nei convalescenti, guariti o sani.

Sempre, per contrario, ho isolato il *b. suipestifer* dal sangue e dagli organi degli animali venuti a morte (3 osservazioni).

Se ora ci riportiamo al punto dal quale mossero queste ricerche, cioè al caso osservato di « avvelenamento da carne », apparirà evidente che la dimostrazione del maggior raggio di diffusione del *b. suipestifer* non è senza importanza.

È ben vero che tale diffusione al di là dei confini segnati dallo stato di malattia è limitata al contenuto intestinale, ma è facile ammettere la possibilità che le carni (e specialmente quei preparati alimentari che risultano da tessuti ed organi svariatissimi triturati e commisti) vengano ad inquinarsi durante la lavorazione, in particolare allorchè questa sia affrettata e poco curante delle norme igieniche.

Dal punto di vista epidemiologico le ricerche da me compiute non possono essere decisive. Come è noto, recentemente l' edifizio etiologico dell' Hog-cholera ha subìto una grave scossa per opera del *Dorset*, *Bolton* e *Mac Bride*, i quali hanno emessa l' ipotesi di un virus filtrabile e ultramicroscopico (e le loro osservazioni sono pubblicate sotto gli auspici dello stesso *Salmon,* uno degli scopritori del *b. suipestifer).*

Le mie ricerche non avevano lo scopo di controllare quelle degli scienziati americani e non possono portare elementi pro o contro la loro ipotesi, che ha bisogno di conferma.

Noto però soltanto che i fatti da me riscontrati non sono nuovi nella batteriologia, che ce ne fornisce molti esempi in malattie dell'uomo e degli animali, nelle quali non si mette in dubbio la specificità dell'agente patogeno noto (così il b. difterico si trova vivo e spesso virulento nei sani, il b. del tifo nei malati e anche nei sani in unione al *b. coli* virulento, il *b. suisepticus* nelle prime vie respiratorie di animali sani). Essi sono però tali che potranno anche, in avvenire, adattarsi a nuove scoperte etiologiche e ad eventuali conferme dei risultati di *Dorset*, *Bolton* e *Mac Bride*.

Riassumendo i risultati più notevoli delle ricerche compiute, si possono formulare le seguenti conclusioni:

1. Tra gli « avvelenamenti da carne » a forma prevalentemente gastrointestinale ne esistono alcuni determinati da microrganismi con tutti i caratteri del *b. suipestifer*.

2. La diffusione del *b. suipestifer* è maggiore di quanto generalmente si ammette. Microrganismi con tutti i caratteri del *b. suipestifer* si riscontrano non soltanto *quasi* costantemente nell'intestino degli animali affetti da Hog-cholera e con grande frequenza nei convalescenti e guariti, ma pure in molti degli animali sensibilmente sani che sono stati a contatto degli ammalati e ancora (benchè sprovveduti di virulenza) in alcuni animali sani che non ebbero mai rapporti sospetti.

Bibliografia.

BEITLER, Ueber das Chlorproteinochrom. (Ber. d. d. chem. Gesellschaft, Bd. 31, 1898).

BÖDER, Beitrag zu vergleichende Untersuchungen über die Bakterien der Schweinepest und Schweineseuche. (Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt., Bd. 15, 1899).

BÖHME, Weiterer Beitrag zur charakterisirung der Hog-cholera gruppe. (Zeitschr. f. Hygiene, Bd. LII, 1905).

BRUNS u. KAYSER, Ueber die Verwerthbarkeit des Agglutinations-Phänomens zur klinische Diagnose und zur Identificirung von Bakterien der Typhus-Gruppe (Paratyphus u. s. w.). (Zeitschr. f. Hygiene, Bd. XLIII, 1903).

BUNZL-FEDERN, Untersuchungen ueber einige seuchenartige Erkrankungen der Schweine. (Archiv f. Hygiene, Bd. XII, 1891).

CANEVA, Ueber die Bakt. d. hämorragische Septikämie (Hüppe). (Centralbl. f. Bakteriologie, Bd. IX, 1 Abt., 1891).

CONRADI, v. DRIGALSKI u. JUERGENS, Ueber eine unter d. Bilde d. Typhus verlaufende, durch einen besonderen Erreger bedingte Epidemie. (Zeitschr. f. Hygiene, Bd. XLII, 1902).

DORSET, BOLTON a. Mc. BRYDE, The etiology of Hog-cholera. (Annual report of the Bureau of Animal Industry, 1905).

DURHAM, On the serumdiagnosis of typhoidfever with special reference to the bacillus of Gärtner and its allies. (Lancet, 1898).

ERDMANN u. WINTERNITZ, Ueber das Proteinochrom. (Münchener med. Wochenschr., 1903).

v. ERMENGEN, Die pathogene Bakterien der Fleischvergiftungen. (In Kolle u. Wassermann: Handb. d. path. Mikr., Bd. II, 1903).

FISCHER, Zur Aetiologie d. sogennanten Fleischvergiftungen. (Zeitschr. f. Hygiene, Bd. XXXIX, 1892).

GAERTNER, Ueber die Fleischvergiftungen in Frankenhausen a. Kyffh., und den Erreger derselben. (Bresl. ärztl. Zeitung, 1888).

JOEST, Schweineseuche u. Schweinepest. (In Kolle u. Wassermann: Handb. d. path. Mikr., Bd. III, 1903).

HOPKINS a. COLE, Contribution to the chemistry of Proteids. (Journal of Physiology, vol. 27, 1901).

KARLINSKI, Exp. Untersuchungen ueber Schweinepest u. Schweineseuche. (Zeitschr. f. Hygiene, Bd. XXVIII, 1898).

KOLLE, Ueber Paratyphus und den Werth der Immunitätsreactionen für die Erkennung des Paratyphusbacillen. (Zeitschrift f. Hygiene, Bd. LII, 1906).

KURAJEFF, Zur Kenntniss der Bromproteinochrome. (Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 28, 1899).

MOORE, Remarks on the nature a. the differentiation of the infectious swine diseases in the United States. (Americ. veter. Review, Vol. 21, 1898).

NENKI, Zur Kenntniss d. pankreatischen Verdauungs-producte d. Eiweisses. (Berichte d. d. Chem. Gesellschaft, Bd. 38, 1895).

DE NOBELE, Le sérodiagnostic dans les affections gastrointestinales d'origine alimentaire. (1e et 2e Mémoire. Annales de la Soc. de Méd. de Gand, 1899-1901).

PREISZ, Aetiologische Studien über Schweinepest und Schweineseptikämie. (Zeitschr. f. Tiermed., Bd. 2 (N. F.), 1898).

RACCUGLIA, Ueber d. Bakterien d. deutschen Schweineseuche, d. Amerikan. Swineplague u. d. dänischen Schweinepest. (Arbeiten a. d. path. Anat. Institut zu Tübingen, Bd. 1, 1892).

SALMON a. SMITH, Investigations of the infectious disease of animals. (Annual reports of the Bureau of animal Industry, 1889-1892).

SCHOTTMUELLER, Weitere Mittheilungen über mehrere das Bild des Typhus bietende Krankheitsfälle. (Deutsche Med. Wochenschr., 1900).

SILBERSCHMIDT, Ueber eine Fleischvergiftung. (Korrespondenzbl. f. Schw. Aertze, 1896).

SMIDT, Zur Charakterisirung der Hogcholera-gruppe. (Centralbl. f. Bakt., Bd. XXXVIII, 1 Abt., 1905).

SMITH, Ueber einen unbeweglichen Hogcholera- (Schweinepest-) bacillus. (Centralbl. f. Bakt., Bd. XXV, 1 Abt., 1899).

TRAUTMANN, Der Bacillus d. Düsseldorfer Fleischvergiftung u. d. verwandten Bakterien d. Paratyphusgruppe. (Zeitschr. f. Hygiene, Bd. XLV, 1903).

VOGES u. PROSKAUER, Beitrag zur Differentialdiagnose der Bakt. d. hämorrag. Septikämie. (Zeitschr. f. Hygiene, Bd. XXVIII, 1898).

WASSERMANN, OSTERTAG u. CITRON, Ueber das gengenseitige immunisatorische Verhalten des Löfflerschen Mäusetyphusbacillus und der Schweinepestbacillen. (Zeitschr. f. Hygiene, Bd. LII, 1906).

WELCH a. CLEMENT, Remarks on Hogcholera a. swineplague. (Internat. veter. Congress of Amerika, Chicago, 1893).

ZUPNIK, Ueber gattungspecifische Immunreaktion. (Zeitschr. f. Hygiene, Bd. XLIX, 1905).

[Dall'Istituto di Anatomia patologica della R. Università di Palermo
diretto dal Prof. S. Sirena].

CARBONCHIO E SUE ALTERAZIONI IN ALCUNI ORGANI PRINCIPALI DELLA CAVIA.

(Con 4 tavole).

Ricerche sperimentali pel Prof. S. SIRENA.

Non è guari nell'*Archivio per le Scienze Mediche* (1) ho pubblicato un lavoro dal titolo: *Sulla resistenza delle spore del bacillo del carbonchio, sulle alterazioni da questo causate nell'utero e nella placenta e passaggio di esso dalla madre al feto*, che in sunto avevo comunicato al Congresso di Patologia tenutosi in Roma nell'anno 1905 (2). Nel condurre questo lavoro ho fatto centinaia di esperienze sulle cavie, molte sui conigli e contemporaneamente al detto argomento, ho studiato la sintomatologia e le alterazioni che il bacillo del carbonchio produce nei principali organi dei suddetti animali. E siccome in questo studio, principalmente dal lato strutturale dei centri nervosi sono arrivato a dei risultati di qualche importanza, fino ad ora non notati da altri, mi sono deciso a pubblicarli, quale modesto contributo allo studio del carbonchio e complemento direi al lavoro sopracitato.

Intanto debbo notare, che siccome io ebbi sempre di mira lo studio della resistenza delle spore del carbonchio in mezzi diversi (acqua di mare, potabile, terra asciutta, umida, sterilizzata o non)

(1) Vol. XXX, 1906.
(2) Vedi Lo Sperimentale, 1905.

per le esperienze adoperai di preferenza i materiali suddetti, inquinati con culture pure di carbonchio. Sovente adoperai la semplice cultura più o meno giovane per vedere se vi fossero variazioni nei risultati: non ve ne furono mai nei casi positivi.

Ciò premesso, senza occuparmi delle singole esperienze, vengo alla esposizione del lavoro, fermandomi soltanto sui sintomi e sulle alterazioni fine, strutturali che l'infezione carbonchiosa produce in taluni organi importanti (reni, cuore, sistema nervoso centrale), dei detti animali e proprio della cavia [1].

Prima però di venire a questo, credo importante notare, che continuando le esperienze sulla resistenza delle spore del carbonchio, oggetto principale del lavoro sopracitato, ho trovato che le dette spore deposte sin dal 1890 nella terra asciutta, umida, sterilizzata, ecc. ecc. sino ad oggi si conservano ancor vive e virulente.

Sintomi. — Le cavie ed i conigli, nei quali furono praticati innesti, sia a saccoccia, pei materiali solidi, sia per iniezioni ipodermiche, per i materiali liquidi, il 1° e il 2° giorno dalla inoculazione, ordinariamente non presentarono alcun disturbo; furono tranquilli, vispi, come di ordinario e mangiarono come di consueto; in generale soltanto 8-10 ore prima di morire diventavano tristi, pigri, col pelo arruffato ed irto, come se fossero presi da freddo, laonde stavano immobili, per lo più accovacciati in un angolo della stalla, e non si movevano neanco minacciati colla verga, ecc.; non mangiavano, erano assai abbattuti, da far pensare a morte imminente. Talvolta nulla si osservò di tutto ciò, conservandosi gli animali in perfetta salute, almeno apparentemente, sino a 2-3 ore prima di morire. Infatti moltissime volte alla sera, sul tardi, li lasciai addirittura in buona salute, apparentemente, e l'indomani di buon' ora, alla visita mattutina, meridiana, ecc. li trovai morti ed in istato di completa e pronunziata rigidità cadaverica, oppure ancora caldi; a volta li lasciai apparentemente sani, alla visita meridiana e alla sera li trovai morti: sicchè spesso morirono repentinamente o quando non me l'aspettavo. La temperatura quasi sempre, si mantenne quale era al momento dell'innesto, o si elevò di uno o due gradi; talvolta anche abbassò, mai fu molto elevata.

---

[1] Essendo stato costretto a ridurre la mole di questo lavoro, vi ho soppresso la parte, che riguardava le alterazioni della milza, del fegato dei polmoni e dei tubi nervosi; dirò di queste alterazioni in un altro lavoro.

Quanto alla causa della morte gli osservatori sono discordi: *Pasteur* ritiene che sia dovuta a sottrazione di ossigeno dal sangue e conseguentemente per arresto dell' ematosi. *Touissaint* allo ingorgamento dei vasi, come iperemia pronunziatissima, emorragie, embolie; ipotesi, che, come dicono diversi autori, non è punto giustificabile, poichè la circolazione non è arrestata. *Reynier* (1) attribuisce la morte a speciale modificazione del sangue, che non è completamente conosciuta e che si deduce dal suo colore, dalla sua vischiosità e dalla sua inettitudine a fissare l' ossigeno. *Chaveau* (2) crede che essa avvenga per intossicamento, causato dai prodotti di ricambio o tossine dello stesso bacillo, e proprio per paralisi cardiaca oppure disturbi nervosi, specie del midollo allungato. Infatti diversi osservatori parlano di accidenti convulsivi, come *trisma*, contratture dei muscoli delle guance, dei mascellari, paresi vescicale, che avvengono nella pustola maligna dell' uomo, negli ultimi giorni della vita. Anch' io ho constatato paralisi vescicale negli animali suddetti, avendo quasi costantemente trovato in essi, all' autopsia, la vescica piena, molto distesa dall' urina; ho detto quasi, poichè talvolta, ma assai di raro, la trovai vuota e contratta.

Intanto *Lubarsch*, avrebbe dimostrato, che nella midolla allungata non si rinvengono alterazioni anatomiche così notevoli e numero tale di bacilli carbonchiosi da giustificare la morte. Quindi esso nel carbonchio dell' uomo e di altri animali vede ciò che afferma *Koch;* e cioè che la morte è causata da veleni prodotti dagli stessi bacilli, ciò che *Fränkel* e *Brieger* (3) avrebbero dimostrato con apposite ricerche sugli animali, avendo essi veramente accertato che i bacilli del carbonchio producono dei veleni: veleni o tossine, che secondo la teoria sostenuta da *Metchnikoff* eserciterebbero un' azione repulsiva sui leucociti ed in generale sulle cellule fagocitarie, le quali cederebbero il posto ai bacilli carbonchiosi senza impegnare con essi alcuna lotta; in altri termini produrrebbero un indebolimento fatale per l' organismo, in quanto che i bacilli predetti non essendo più disturbati dai fagociti si moltiplicano a dismisura, invadono tutto l' organismo e uccidono.

---

(1) Reynier, v. Cornil e Babes, *Les Bacteries*, pag. 585.
(2) Chaveau, v. Cornil e Babes, Id.
(3) Fraenkel e Brieger, Berl. Klin. Wochenschr., n. 11, 1890.

Ricerche di *Hankin* (1), di *Landi* (2), di *Martin* (3), di *Hoffa* ed altri hanno confermato questo stesso; e cioè che la morte avviene per intossicamento prodotto dai bacilli del carbonchio: *Bollinger*, ammettendo lo avvelenamento, ritiene, che esso avvenga per ossido di carbonio, che si forma nel sangue degli individui carbonchiosi.

Quindi su questo, che del resto è confermato da parecchi autorevoli osservatori, non cade alcun dubbio, molto più che frequentissimamente la morte degli animali carbonchiosi avviene bruscamente, imprevedutamente, inaspettatamente, e talvolta dopo pochissime ore (quattordici) dalla inoculazione; credo anch'io così, ma ritengo altresì, che l'intossicamento non sia il solo e che vi contribuiscano moltissimo le alterazioni anatomiche, e precisamente delle cellule nervose dei centri nervosi; le alterazioni degenerative e le emorragie interstiziali multiple del cuore, che ho constatato su larga scala nelle mie esperienze e parrebbe che la morte per lo più avvenga per asistolia cardiaca, trovandosi costantemente all'autopsia, il cuore in diastole con dilatazione considerevole delle sue cavità, specie destre, e piene zeppe di sangue aggrumito, piceo.

Coerentemente a questo, si fa dagli osservatori un'altra questione di grandissima importanza; cioè se i bacilli del carbonchio siano parassiti del sangue, come ammettono *Baumgarten*, *Müller* ed altri, oppure se essi, come è stato detto da *Frank* e *Lubarsch* (4) trovino nel sangue condizioni favorevoli di diffusione, quando il sangue è considerevolmente alterato mediante i prodotti del loro ricambio materiale.

I sostenitori della prima ipotesi adducono in loro conforto l'aumento considerevole dei bacilli del carbonchio nel sangue e specialmente le esperienze di *Schimnelbusch* (5) secondo le quali, come l'ho constatato io stesso, i bacilli del carbonchio dal luogo d'infezione vengono trasportati rapidamente nelle vie sanguigne, mentre i sostenitori della seconda ipotesi, specialmente *Frank* e

(1) HANKIN, British. med. journ., 1889.
(2) LANDI, Le Bulletin méd., n. 80.
(3) MARTIN, Brit. med. journ., 26 marzo 1892.
(4) FRANK e LUBARSCH, Zeitsch. f. Infections Krankh., Bd. XI.
(5) SCHIMNELBUSCH, Deut. Med. Woch., n. 18, 1894.

Lubarsch, basandosi sulle proprie esperienze, ritengono che i bacilli del carbonchio appena prima della morte riescono ad aumentare considerevolmente nel sangue; cioè dopo che dal focolaio primitivo sono pervenuti nelle vie sanguigne, i prodotti velenosi adatti a rompere, neutralizzare le influenze nemiche delle cellule del corpo: globuli bianchi del sangue o leucociti e altre cellule fagocitarie, e macrofagi; cellule endoteliali, specie dei vasi epatici, cellule della polpa splenica, ecc. ecc., alle quali è attribuita un'azione fagocitaria assai più efficace di quella dei leucociti, i quali sono reputati meno energici, più deboli nella lotta contro i batteri (1). Laonde allora, come ho detto, si osserva un aumento di questi rapido, progressivo fino alla morte dell'animale, da dove il numero immenso di bacilli di carbonchio, che si trovano di preferenza nella milza e nel fegato; il che dipende dal sopravvento, che i bacilli hanno preso su i leucociti, macrofagi, cellule della polpa splenica, ecc. ecc.

Alterazioni macroscopiche. — Negli animali (cavie e conigli), nei quali, ora a saccoccia ora per iniezioni ipodermiche, feci innumeri innesti dal 1890 al novembre 1906, nei punti dove praticai le iniezioni ipodermiche, con acqua potabile, acqua di mare (distillata e sterilizzata) inquinata con colture pure di carbonchio non vidi mai traccia di lesione alla pelle; invece nei punti degli innesti a saccoccia fatti con terra, fili di seta sterilizzati, inquinati con virus carbonchioso, con pezzettini di carogne di animali morti di carbonchio, ordinariamente notai distruzione necrotica nelle parti circostanti il materiale, con formazione di escara nera gangrenosa, ora secca asciutta, ora infiltrata di siero sanguinolento (infiammazione sierofibrinosa, ed edema (2)); questo eccezionalmente fu circoscritto al punto dell'innesto, di ordinario si estese a tutto il connettivo adiposo sottocutaneo dell'addome ed ancora ad altri punti di cui dirò appresso. Notai questo edema talvolta vastissimo anche nelle iniezioni ipodermiche con i liquidi suddetti. Laonde

(1) WERIGO, *Développement du charbon chez le lapin, ecc.* (Annales de l'Institut Pasteur, 1894, pag. 8 e seguenti).

(2) CORNIL e BABES, *Les Bacteries*, pag. 585, attribuiscono nell'uomo l'escara suddetta ai bacilli del carbonchio per sottrazione dell'ossigeno alla superficie della pelle.

ordinariamente da questo dedussi che l'innesto era attecchito. Assai spesso trovai il materiale deposto nella saccoccia, coperto da essudato fibrinoso o siero fibrinoso: talvolta vi notai pure un piccolo indurimento nodulare; quasi sempre riscontrai edema nei muscoli addominali e talvolta pettorali.

Una volta in una coniglia, riscontrai scollamento di tutta la pelle dell'addome e di buona parte di quella del torace con raccolta di essudato siero-fibrinoso sottocutaneo e infiltrazione di esso nei muscoli addominali e toracici.

Nello addome, ma non sempre, trovai una piccola quantità di liquido sieroso, sanguinolento con pochissima, impercettibile essudazione fibrinosa e edema nel tessuto cellulo-connettivo extraperitoneale. Invece fu costante l'iperemia dei tessuti, degli organi e delle sierose, la quale fu sempre più accentuata nel peritoneo, nella pleura, nel pericardio, nella pia meninge cerebro-spinale e nella mucosa intestinale; nell'intestino tenue talvolta trovai anche del materiale rossastro, sanguinolento.

Tra gli organi riscontrai alterazioni sensibili macroscopiche nel fegato e nella milza: quest'ultima si presentò quasi sempre assai ingrossata, talvolta il triplo del suo volume ordinario, e d'avvantaggio; ingrossamento che oltre a dipendere da forte iperemia, era dovuto ad aumento considerevole numerico dei globuli bianchi, i quali frequentemente erano aggruppati attorno ai bacilli di carbonchio; e allo aumento di volume dei corpuscoli di *Malpighi;* però questo ingrossamento non fu costante e talvolta si presentò di volume ordinario o pochissimo ingrossata, tanto che dubitai se l'animale fosse morto di carbonchio, specialmente se mancava l'edema, e me ne accertai soltanto con l'osservazione batterioscopica di essa, del fegato e del sangue e colle colture [1]; nei conigli il tumore di milza non fu mai così considerevole, come nelle cavie. Essa si presentò quasi sempre notevolmente sformata; ora era considerevolmente aumentata nel diametro longitudinale onde presentava la forma di una lingua di bue; ora aumentata nel diametro trasverso, onde presentava una forma qua-

---

[1] Jacobi in un caso nell'uomo notò, che la milza era così poco aumentata di volume che non si pensò di potersi trattare di malattia infettiva.

drata oppure ovoidale; i suoi bordi furono sempre rotondeggianti, frequentemente con delle insenature, il suo colorito rosso oscuro pavonazzo.

Il fegato anch' esso quasi sempre si presentò ingrossato, di colorito pavonazzo o rosso-bruno con la cistifellea molto ingrandita, dilatata al punto da debordare dal fegato da 10 a 15 mm., piena di bile, perfettamente scolorata, di aspetto sieroso, non vischiosa.

Tutti gli altri organi: reni, capsule soprarenali, pancreas, polmoni, cuore, noduli linfatici mesenterici, peribronchiali, tubo gastro-enterico, utero, encefalo, midollo spinale, ecc. ecc. macroscopicamente all' infuori di una iperemia più o meno pronunziata, come fu detto di sopra, non presentarono alcuna alterazione degna di nota; i polmoni furono trovati sempre collabiti, ricacciati nelle grondaie vertebrali, di colorito rossastro; il cuore ingrandito, pieno di sangue oscuro, piceo, le carni si presentarono poco consistenti, di colorito rosso-bruno, con punti emorragici; sangue sciolto, liquido, di colorito nerastro, come quello del cuore. Nei casi di gravidanza all' autopsia, apparentemente nulla trovai nel feto compresa la milza; invece trovai la placenta ingrossata, a bordi arrotondati ben grossi, frequentemente con chiazze necrotiche, emorragiche, non raramente con infarti rossi.

Diffusione dei bacilli carbonchiosi. — Procedendo con le dovute cautele e ricorrendo ai metodi conosciuti di colorazione (metodo di *Gram* semplice o combinato con una soluzione di picrocarminio) ora appena dopo, ora qualche ora dopo l' avvenuta morte dell' animale, esaminai batterioscopicamente, prima a fresco, poi, in seguito a debito indurimento [1], tutti gli organi e tessuti del corpo, compresi i liquidi ed i segregati e in tutti misti a globuli sanguigni o cellule dell' organo ovvero del tessuto in esame, trovai costantemente bacilli carbonchiosi, naturalmente con delle oscillazioni

[1] Per l'esame a fresco attinsi il materiale a mezzo di un'ansa di platino, debitamente sterilizzata, infiggendola negli organi o tessuti, e quanto ai liquidi, penetrando con essa nelle rispettive cavità (cardiache, cistiche ecc.); per l'esame coi reagenti, all'autopsia raccolsi i pezzi, li fissai in liquidi diversi, per lo più sublimato corrosivo e poi li trattai secondo i metodi conosciuti di cui, per evitare ripetizioni, dirò appresso dettagliatamente.

di numero; più numerosi li trovai in generale in tutto il sistema vascolare, i piccoli vasi e i capillari del quale erano frequentemente trombizzati da bacilli carbonchiosi; mentre i grossi vasi, spesso, per tratti, non ne contenevano; nelle lacune, nelle guaine, nei vasi linfatici, nella milza, nel fegato, nella placenta, quando si trattò di cavie o coniglie pregne; ne vidi inglobati o dentro i leucociti, nelle cellule endoteliali dei vasi, specie epatici; nel midollo delle ossa, nella coroide, nella retina; negli altri organi o tessuti invece il numero dei bacilli non fu mai considerevole e relativamente fu anche scarso; aggiungo che nella milza dei conigli non furono mai in tanta quantità, come in quella delle cavie; fecero eccezione a quanto ho detto il tessuto cartilagineo (cartilagini ialine) e la bile in cui non mi fu dato di osservarne; e noto che per maggiore sicurezza, colla bile feci nelle cavie delle iniezioni ipodermiche e delle culture, ma il risultato fu sempre negativo.

Nell' urina, nel latte furono scarsissimi. Nelle cartilagini si vedono nello spessore del pericondrio, non arrivano a superare questo od eccezionalmente; ed aggiungo che di ordinario si vedono solo nello strato esterno del pericondrio e nei fasci connettivali di rinforzo di questo. Ciò naturalmente, perchè le cartilagini mancano di vasi, pei quali i bacilli del carbonchio si propagano a tutto l' organismo: infatti nelle cartilagini canalizzate per processi regressivi io trovai bacilli carbonchiosi; nelle cartilagini d' incrostazione, articolari, arrivano fino al limite dell' osso o spazii midollari ossei cartilaginei. In modo che si può concludere che nelle cartilagini integre non si trovano bacilli carbonchiosi.

Sicchè da questo è a dedursi, come lo dimostrerò più tardi, che i bacilli di carbonchio, si portano nei tessuti attraverso le pareti vasali.

Nei vasi sono disposti in gruppi o fasci più o meno grossi, i quali come ho detto, spesso turano il lume del vaso, oppure in fila diretti sempre nel senso della corrente.

Tra questi, in quelli grossi ed anche di mezzano calibro, sono per le più attaccati all' intima o penetrati nello spessore delle pareti; mentre nel centro del vaso ve ne sono pochissimi disposti in gruppi e per tratti niente. Laonde l' endotelio, particolarità sulla quale ritornerò, parlando delle fine alterazioni dei principali organi,

è gonfio e le singole cellule sono disgregate tra di loro per l'insinuarsi dei bacilli; a volta cariche di granuli di pigmento di color brunastro o bruno fosco e spesso in proliferazione (vi è arterite, flebite) d'onde come dirò appresso, la distruzione delle pareti vasali e conseguentemente le emorragie cotanto frequenti nei tessuti ed organi degli animali morti di carbonchio.

Secondo *Lewis*, nell'uomo, sono più numerosi nel fegato, nella milza, nei reni; in questi ultimi, segue l'autore, sono straordinariamente rari e talvolta mancano; sono assai scarsi nel sangue. Secondo *Lubarsch* si trovano in quantità minime negli organi centrali nervosi, ma con delle eccezioni, avendone in un caso *F. Merkel* trovato una grande quantità negli involucri cerebrali, pia madre, nel cervello e nel cervelletto.

Secondo *Cornil* e *Babes*, nell'uomo i bacilli carbonchiosi sono numerosi non solo nei grossi vasi, ma ancora nei capillari dei visceri, fegato, reni, ecc.; nei polmoni, essi ne avrebbero trovato un gran numero nei sepimenti fibrosi, che accompagnano i vasi e i bronchi, nel tessuto connettivo sottopleurale e qua e là in piccoli gruppi, in qualche alveolo polmonare: in sezioni di milza indurita ne avrebbero ugualmente trovati molti negli spazii cavernosi, nel percorso delle trabecole, che limitano gli spazii suddetti.

Io ho trovato la milza, relativamente, assai più ricca di bacilli carbonchiosi degli altri organi, nella quale vi era aumento progressivo di bacilli, tanto che talvolta il tessuto splenico era quasi invisibile; veniva poi il fegato, sia pel suo volume, sia per i batteri considerati assolutamente. Però debbo dichiarare, che io feci quasi sempre queste osservazioni nelle cavie e conigli morti di carbonchio; cioè a malattia evoluta.

Noto questo, perchè secondo *Werigo*, loco citato, i batteri iniettati nel sangue sono arrestati principalmente nel fegato, dove sono inglobati dai macrofagi epatici, sia direttamente, sia per l'intermezzo dei globuli bianchi.

La milza, relativamente, non trattiene che pochi batteri; e mentre nel fegato i batteri sono uccisi con energia straordinaria, nella milza lo stesso processo si produce con una lentezza molto più grande e contemporaneamente i bacilli si moltiplicano incessantemente.

Sicchè, secondo l'autore citato, in principio della malattia, i bacilli di carbonchio sarebbero più numerosi nel fegato; in seguito e nell'ultimo periodo della malattia, per la mancanza di energica distru-

zione e per l'incessante moltiplicazione, sarebbero più numerosi nella milza. Quindi esso conclude che in tutti i periodi, il numero dei batteri nella milza è molto più considerevole che nel fegato.

Laonde la mia osservazione non sarebbe punto contradditoria a quella di *Lewis*, avendo potuto questi fare le sue osservazioni in principio della malattia.

Intanto debbo notare che *Metchnikoff* (1) e *Soudkewitch* sulla febbre ricorrente (2), *Bardach* (3) e *Soudkewitch* (4) con esperienze fatte sugli animali smilzati, avrebbero provato, che la milza è l'organo centrale dove l'organismo concentra tutti i batteri per distruggerli. Invece per *Werigo* sarebbe il fegato, almeno per i bacilli del carbonchio, dove essi si concentrerebbero; nella milza vi si troverebbero, soltanto, perchè essi non vi sono distrutti così rapidamente, come nel fegato e negli altri organi, il che secondo l'autore, deve essere attribuito alla debolezza degli elementi cellulari provenienti dalla milza; elementi che non impediscono la moltiplicazione dei batteri; e l'organo, ch'è capace di distruggere energicamente i batteri non deve contenerne, che una piccola quantità, poichè, come essi vi arrivano sono distrutti.

Quindi non vi si possono trovare che quelli che vi sono arrivati dal momento o da tempo brevissimo, giacchè tutti gli altri sono completamente distrutti. Infatti negli animali smilzati (dérates) aggiungono gli autori, la malattia è più grave, corre più rapidamente che negli animali integri.

In quanto agli altri organi o tessuti, convengo in quello che affermano *Merkel, Cornil* e *Babes* relativamente all'uomo.

Qui prima di andare avanti credo utile affermare un fatto; e cioè che il virus carbonchioso inoculato alle cavie e ai conigli nel tessuto sottocutaneo, dal punto di innesto, si diffonde rapidamente in tutti gli organi e tessuti del corpo. Questa diffusione, come è stato detto da *Schimnelbusch*, avviene per le vie sanguigne.

I bacilli carbonchiosi dal luogo di inoculazione, dapprima penetrano nei vasi venosi e linfatici e da questi, arrivando nel sistema arterioso si diffondono a tutto il corpo. Però attesa la rapidità con

(1) V. VIRCHOW'S, Archiv. B. 109.
(2) V. Annales de l'Institut Pasteur, t. V, 1891.
(3) V. Annales de l'Institut Pasteur, t. III, 1889 e t. V, 1891.
(4) V. Annales de l'Institut Pasteur, t. V, 1891.

la quale i bacilli del carbonchio si diffondono a tutto il corpo [1] è la difficoltà che il virus incontra nei noduli linfatici a progredire ed anche lo scarso numero di bacilli che si incontrano nei noduli suddetti, poco dopo la iniezione, deve ritenersi che la diffusione dei bacilli del carbonchio pei linfatici è molto secondaria; ed è anche probabilissimo che i bacilli del carbonchio nei noduli linfatici arrivino ad infezione progredita col sangue arterioso [2].

Qui debbo notare ancora un altro fatto importantissimo; e cioè che i bacilli del carbonchio possono penetrare nei vasi senza preventiva alterazione, poichè come dimostrerò più tardi l'alterazione la creano essi; cosa negata da diversi.

Quest' affermazione potrebbe essere messa in dubbio, per quanto riguarda gli innesti a saccoccia, come fu fatto contro le esperienze di *Schimnelbusch* [3] il quale nelle sue esperienze sugli animali praticava grosse ferite, sicchè ledendo dei vasi era facile la penetrazione del virus nei vasellini tagliati. Però non può affermarsi altrettanto per le iniezioni ipodermiche, fatte a mezzo di una siringa di *Pravatz*, oppure di *Tursini*, poichè difficilmente con l'uso delle dette siringhe si penetra casualmente nei capillari sanguigni; ed ammesso che ciò avvenga non può certamente essere la regola. Aggiungo, chè colle iniezioni vidi quasi sempre il liquido fermarsi sotto la cute, formando come una bozza, che poi scompariva per assorbimento dello stesso liquido; cosa che non sarebbe avvenuta se l'ago fosse penetrato nel lume di qualche vaso.

Noto ancora che *B. Pernice* [4] dimostrò, ed io ho potuto con-

---

(1) WERIGO, loco citato, facendo delle iniezioni di cultura di carbonchio entro la vena dell'orecchio del coniglio, dopo 2 $^1/_2$ minuti dalla iniezione, uccidendo l'animale, constatò la presenza di bacilli carbonchiosi nel fegato e nella milza, e dopo 7 $^1/_2$ minuti, trovò molte delle cellule endoteliali dei vasi epatici, gonfiate con il protoplasma aumentato di volume, spesso carico di granuli di pigmento di color giallo-brunastro; trovò pure nei capillari epatici, che le cellule endoteliali invece di uno o di due nuclei, come di ordinario, ne contenevano diversi, fino a 10 e più ancora (loco citato, pag. 5).

(2) CORNIL e BABES nel carbonchio intestinale hanno trovato i gangli mesenterici ingrossati, iniettati di sangue, sede di bacilli; hanno riscontrato pure bacilli carbonchiosi nelle piccole placche dello stomaco. Loco citato, pag. 594.

(3) SCHIMNELBUSCH sostiene che i bacilli passano rapidamente dal punto di infezione nelle vie sanguigne.

(4) B. PERNICE, *Ricerche intorno all'etiologia dell'arterite sperimentale di origine microbica*. (Atti della R. Accademia delle Scienze Mediche in Palermo, 1895).

fermare in queste mie esperienze, su larga scala, che la infezione carbonchiosa si accompagna costantemente ad arterite e flebite, che partendo dall' intima si estende all' avventizia e viceversa nel caso di periarterite e periflebite. Ciò è dimostrabile dal fatto, che i bacilli, come ho detto di sopra, si attaccano alla intima o all'avventizia dei vasi, secondo il punto da dove arrivano ai vasi; si insinuano fra le cellule endoteliali, che come i leucociti, cellule bianche del sangue, le cellule della polpa splenica, le cellule fisse inglobano i bacilli del carbonchio, e le fibre delle pareti vasali; fibre e cellule, le quali prima si gonfiano e poi si disgregano, si necrobiosano, in modo che i bacilli si liberano (*Werigo*), passano dall' interno all' esterno dei vasi e viceversa, distruggendo le pareti vasali; d' onde le rotture come ho dimostrato di sopra e conseguentemente le emorragie interstiziali od a focolaio che si riscontrano, quasi in tutti o nei principali organi degli animali morti di carbonchio.

Quindi è chiaro, chiarissimo, che i batterii del carbonchio non hanno bisogno di alterazioni preventive per uscire e penetrare nei vasi e per mezzo di questi diffondersi a tutto l' organismo, poichè essi creano l' alterazione e penetrano, come ho detto, nel torrente circolatorio da dove arrivano a tutti gli organi e tessuti del corpo. Infatti i bacilli carbonchiosi nei vasi sono costantemente diretti col loro grande asse nel senso della corrente sanguigna. Epperò giustamente il carbonchio è ritenuto quale una infezione generale.

Da questo punto di vista potrebbe quindi comprendersi che quello, che affermano *Frank* e *Lubarsch;* e cioè che i bacilli del carbonchio trovano nel sangue condizioni favorevoli di sviluppo, soltanto quando essi hanno considerevolmente alterato il sangue mediante i prodotti del loro ricambio materiale, non è esatto, poichè, secondo afferma il *Werigo* nel suo lavoro citato, non è nel sangue che i bacilli troverebbero condizioni favorevoli o meno al loro sviluppo, ma invece sarebbero le cellule fagocitarie e di preferenza i macrofagi epatici, che impegnerebbero la lotta contro i bacilli; e soltanto quando l' azione fagocitaria di queste cellule si affievolisce, ciò che probabilmente avviene, per le tossine batteriche, i bacilli, non riscontrando più alcun ostacolo al loro sviluppo, si moltiplicherebbero a dismisura, diverrebbero innumerevoli e

l' animale soccomberebbe. Quindi secondo l' autore citato che divide la malattia in 3 periodi: nel 1° periodo i bacilli si troverebbero quasi tutti inglobati dagli elementi fagocitari, specie dai macrofagi epatici; nel 2° periodo stazionario vi sarebbe una specie di equilibrio tra i bacilli distrutti e quelli che si fermano, con aumento dei bacilli liberi (1); nel 3° periodo per lo affievolimento suddetto delle cellule fagocitarie, indebolimento fatale per l' organismo, vi sarebbe aumento immenso di bacilli (2). D' onde l' aggravamento della malattia e conseguentemente la morte dell' animale. Per me l' azione deleteria sarebbe in principio limitata, circoscritta al punto d' infezione, in quanto che per l' accorrere di cellule fagocitarie in piena energia, i bacilli incontrerebbero forti ostacoli a penetrare nei vasi, cosa che sarebbe dimostrata dallo scarsissimo numero di bacilli che si riscontra costantemente nel punto d' inoculazione; dopo si diffondono senz' altro, prima nel senso centripeto e poi centrifugo in tutto l' organismo. Ciò è anche contortato da quello che ordinariamente praticasi in caso d' infezioni accidentali per impedire la diffusione del virus; cioè la distruzione di questo nel punto di innesto sia col caustico attuale, sia con i caustici potenziali, sia con i disinfettanti in genere ed ancora colla fasciatura circolare tra il cuore e il punto di innesto se si tratta di arto o di dita o colla compressione se si tratta del tronco, prima che il virus penetri nei vasi, sia sanguigni sia linfatici, poichè è già risaputo che dopo moltiplicandosi rapidamente e a dismisura non è più il caso di neutralizzarlo.

Alterazioni fine in taluni organi principali. — Per istudiare colla maggiore accuratezza possibile le alterazioni fine degli organi suddetti e contemporaneamente le relazioni dei bacilli del carbonchio con gli elementi anatomici, colorai i preparati col processo di *Gram* a doppia colorazione, coll' allume carminio, colla ematossilina ed eosina, col processo di *Boccardi*, ecc. ecc. Per il sistema nervoso (cervello, cervelletto, midollo spinale, ecc.) ricorsi pure al processo di *Nissl*, al processo di *Golgi*, ecc.

Alterazione dei reni. — Distribuzione dei bacilli. I reni in confronto alla milza, al polmone e al fegato, presentano scarsi bacilli

(1) In questo periodo i bacilli sarebbero quasi tutti degenerati.

(2) In questo periodo i bacilli sarebbero quasi tutti liberi, non inglobati dai fagociti.

carbonchiosi [1], i quali vi arrivano per l'arteria renale e di preferenza occupano i capillari glomerulari, i capillari della sostanza corticale, i capillari e il connettivo intercanalicolare, dove per lo più sono disposti in fasci più o meno grossi ovvero in fila, diretti col loro grande diametro verso la pelvi renale; se ne vedono ora in buona, ora in iscarsa quantità, tra gli elementi epiteliali dei glomeruli di *Malpighi*, tra le anse glomerulari e in generale nei vasi sanguigni; in questi ultimi sono scarsissimi ed in taluni, almeno per tratti, non se ne vedono affatto (Tav. XIV, fig. 1, c.) e dove vi sono, trattandosi di vasi di discreta grossezza, come negli altri organi, sono attaccati all'intima; entro i tubi uriniferi, sono scarsi, situati tra le cellule di rivestimento epiteliale degli stessi tubi, specialmente di quelli contorti; di raro se ne trovano nel lume ove sono confusi a materiale di detritus degli stessi tubi. Anche *B. Pernice* e *G. Scagliosi* [2] stando alla figura da essi data ve ne avrebbero riscontrati pochi; non riuscii mai a vederne nelle cellule epiteliali. Aggiungo che in questi, reni, come in tutti gli organi essi sono distribuiti inegualissimamente.

Alterazioni fine (*istologiche*). — Secondo affermano diversi autori vi si notano i sintomi di una nefrite acuta caratterizzata da glomerulite, da essudato intracanalicolare, da cilindri ed edema esteso [3].

Questa nefrite sarebbe causata dall'azione diretta dei bacilli carbonchiosi e dai loro veleni o prodotti di ricambio. Io indipendentemente da ciò vi ho notato, iperemia forte con piccoli focolai emorragici per lo più interstiziali non raramente intracanalicolari, ovvero intracapsulari con dilatazione enorme delle anse glomerulari. Queste emorragie erano dovute a rottura delle pareti vasali, consecutiva ad arterite e flebite carbonchiosa; tali disturbi circolatori erano maggiormente accentuati in corrispondenza delle papille renali; vi notai ugualmente rigonfiamento torbido albuminoide delle cellule epiteliali di rivestimento dei glomeruli di *Malpighi*.

---

(1) Secondo *Lewis* nei reni sarebbero straordinariamente rari e talvolta mancherebbero.

(2) B. Pernice e G. Scagliosi, *Beitrag zur Aetiologie der Nephritis*. (Experimentelle Nephritis von bakterischem Ursprung; Arch. fur Pat. und Phys. Rudolf Virchow, B. 138, pag. 521).

(3) Cornil e Babes, loco citato, pag. 592.

Le dette cellule erano a contorni confusi tra di loro, con citoplasma torbido omogeneo, in talune di colorito rosso chiaro, in tali altre di colorito appena rossastro; il nucleo invece era colorito in rosso vivo o rosso carico (colorazione col metodo di *Gram* combinato con una soluzione di picro carminio). Da ciò ne seguiva che nella grande maggioranza dei glomeruli spiccavano soltanto i nuclei cellulari e i bacilli carbonchiosi; tutto il resto si vedeva come fondo unico, dove di colorito rosso chiarissimo, dove di colorito bianco rossastro (Tav. XIV, fig. 1). Inoltre frequentemente il nucleo era granuloso in via di distruzione e in molte cellule distrutto; in queste al posto del nucleo si vedeva un vacuolo, che in talune si estendeva quasi a tutto il corpo cellulare, in modo che di questo ne rimaneva soltanto una piccola zona circolare ovvero il solo contorno. Questo vacuolo, in principio è piccolo, poi ingrandisce, si estende a tutta la cellula e quando più cellule vacuolizzate si toccano, avviene che i vacuoli per la rottura delle cellule si fondono e ne risultano dei vacuoli o lacune più o meno grandi ed irregolari, secondo il numero delle cellule, i quali sono per lo più ripieni di essudato sieroso, per lo meno apparentemente tale, con avanzi nucleari appena riconoscibili. Allora il glomerulo si presenta raggrinzato, rimpiccolito e tra esso e la capsula si vede uno spazio più o meno grande, secondo il raggrinzamento glomerulare, ripieno da essudato trasparente ialino. Il nucleo prima di scomparire perde la sua affinità per l'allume carminio ed in generale per le sostanze basiche. Sicchè secondo il grado della alterazione comparisce ora pallidamente tinto in rosso, ora pallido omogeneo, ovvero incolore.

L'epitelio parietale o di rivestimento della capsula, subisce le identiche alterazioni e scomparisce anch'esso: sicchè la capsula secondo il grado dell'alterazione si presenta ora in totalità, ora in parte spogliata del suo epitelio (Tav. XIV, fig. 1).

Quanto ai tubi, in moltissimi dei contorti e nelle anse di *Henle*, l'epitelio è, parzialmente, in preda a tumefazione torbida, a degenerazione granulosa, talvolta anche ialina e le cellule con protoplasma più o meno granuloso, sono fuse tra di loro ovvero non presentano limiti netti; esse hanno completamente perduto il tipo caratteristico della cellula glandulare del tubo contorto. Il nucleo

in moltissime di esse è scomparso od è appena riconoscibile, accennato da un colorito rosso-chiaro poco più carico di quello del citoplasma, oppure dai semplici contorni; talvolta disseminato da granulazioni tinte in rosso oscuro, ecc. ecc. In queste cellule, dei tubi contorti, mai vidi l'apparecchio ciliare descritto da *A. Monti* [1] confermato dalla sorella e negato da altri: vidi però chiaramente e causualmente, questo apparecchio, poichè io non me ne sono occupato, nel rene di un uomo morto di tubercolosi polmonare.

Il lume dei canalicoli per la tumefazione dell'epitelio talvolta è nullo, tal'altra ridotto ad una fessura, tal'altra occupato da detritus granuloso ovvero da una massa ialina, particolarità che appariscono chiarissimamente nei tubi tagliati in traverso. In generale nelle dette cellule si ripetono le alterazioni delle cellule epiteliali glomerulari. Sono molto meno passionate ed in taluni punti niente affatto, le cellule di rivestimento dei grossi tubi collettori, dei tubi retti, e in generale della sostanza midollare. Sicchè a colpo d'occhio si vede che anche qui, come nelle nefriti infettive in generale, la sostanza corticale è maggiormente danneggiata della tubulare o midollare. Non mi riuscì mai vedere infiltrazione cellulare extra o pericapsulare nè intertubulare.

Per maggiore sicurezza di quanto ho esposto, feci preparati che colorai con l'ematossilina coll'eosina, e coll'allume carminio; e in questi preparati, meno i bacilli di carbonchio, che con le dette colorazioni non arrivano a vedersi, ebbi la riconferma di quanto sopra ho esposto, con la differenza naturalmente di colorazione, dovuta alla diversità dei metodi e di maggiore o minore chiarezza nei preparati secondo il metodo di colorazione.

Quindi con gli autori che in questo studio mi hanno precesso, credo potere affermare che le alterazioni su esposte siano quasi tutte o in grandissima parte degenerative, necrobiotiche, causate sia dai bacilli carbonchiosi, sia dai loro prodotti o tossine e forse in prevalenza da questi ultimi; nè più nè meno come avviene nelle nefriti infettive, nelle nefriti tossiche causate da sostanze tossiche, elaborate nello stesso organismo da altri speciali batteri (nefrite da ileo-tifo, da difterite, da febbre puerperale, da eresipola, da scarlattina, ecc.).

---

[1] A. Monti, *Nuove ricerche sull'istologia patologica del rene.* (Bollettino della società medico-chirurgica di Pavia, 1905).

E a mio modo di vedere, la divergenza tra gli osservatori relativamente alla natura della detta infiammazione, dipende dal confondere la nefrite carbonchiosa con le altre nefriti infettive, le quali pur cominciando acute finiscono col divenire croniche, iperplastiche produttive. *Pernice* (1) ammette tutte due le forme, ma ritiene che la parte principale nella patogenesi della nefrite infettiva, debba attribuirsi all'azione diretta dei batterii.

Cuore. — Assai poco vi è nella letteratura relativamente alle alterazioni del cuore nel carbonchio. In fatti tutto quello che in proposito si legge è questo: *Cuore ed organi respiratorii sembrano anatomicamente intatti.* Eppure non è così.

Io studiando quest'organo in cavie e conigli morti di carbonchio, all'autopsia l'ho trovato costantemente ingrandito, un poco flaccido, di colorito rosso-oscuro alla superficie di taglio, edematoso, con puntini rossi, ripieno considerevolmente di sangue in parte aggrumito, in parte sciolto, di colorito piceo. Vi ho notato stasi forte con dilatazione sensibile delle vene coronarie, in generale iperemia; laonde la rete capillare sotto pericardica era sviluppatissima, appariscentissima; arrossamento del pericardio, a volte con una piccolissima raccolta di liquido sieroso rossastro nella sua cavità.

Distribuzione dei bacilli. — In esso i bacilli di carbonchio, che non furono mai tanto numerosi quanto nella milza e nel fegato, occupano di preferenza il connettivo interfibrillare e sono per lo più disposti in fila, a catena o a rosario di 4-6 e più bastoncini cora, diretti nel senso del grande asse delle fibre muscolari (Tav. XIV, fig. 2). Spesso sono riuniti in gruppi ovvero in fasci più o meno grossi (2), sedenti sempre tra le fibre muscolari, mai ne vidi nel corpo delle fibre. Essi in lunghezza variano; la grandissima maggioranza offre una lunghezza varia da 40 a 50 μ, non pochi sono assai corti da sembrare cocci lanceolati, tinti in violetto vivo ca-

(1) PERNICE, *Sulla nefrite sperimentale da origine batterica.* (Atti della R. Accademia delle Scienze mediche, 1894).

(2) Nei tagli caduti, sia trasversalmente sia longitudinalmente alla direzione delle fibre, queste si vedono tinte in rosso chiaro, sbiadito; i nuclei di esse in rosso carico, rosso oscuro; i bacilli carbonchiosi in violetto più o meno carico e vivo. Da questo contrasto quindi riusciva facile l'apprezzamento dei diversi elementi e del loro ordinamento o disposizione.

rico identicamente ai lunghi; non raramente, cosa che ho visto principalmente nei preparati colorati col processo semplice di *Gram*, sono granulosi al punto da sembrare catenette di granuli; ce ne sono nei vasi sanguigni, ma come nei reni, pochi e sempre attaccati alle pareti ed insinuati nello spessore di esse, specialmente tra le cellule endoteliali, che spesso sono tumide, torbide distaccate e necrobiosate; nel lume vasale sono rari, assai corti, misti a eritrociti, a leucociti e spesso a materiale granuloso, *detritus*, onde frequentemente costituiscono trombi obbliteranti; nelle cavità cardiache dove sono numerosissimi, sono di preferenza attaccati all'endocardio, insinuati tra le colonne carnose; ve ne sono molti disposti a gruppi nel tessuto sottopericardico, in quello retroendocardico e tra le cellule di rivestimento delle dette cavità.

Alterazioni fine. — Le fibre muscolari, quanto a volume non presentano nulla di particolare, oppure sono appena rigonfiate; la loro striatura nella grande maggioranza è quasi scomparsa: in poche si conserva come allo stato normale o quasi; molte sono di aspetto omogeneo (Tav. XIV, fig. 3), non poche accentuatamente granulose, e le granulazioni sono disposte in modo che mentiscono la striatura longitudinale: talvolta sono sfibrillate, cioè scomposte in fibrille (Tav. XIV, fig. 3, b); i loro nuclei o sarcoblasti sono rigonfi, sensibilmente granulosi, spesso presentano un reticolo cromatico (Tav. XIV, fig. 3, c. c. c.). Vi è iperemia forte con piccoli focolai emorragici e emorragie interstiziali, laonde spesso le fibre sono divaricate e gli spazii risultanti dal divaricamento pieni di sangue (Tav. XIV, fig. 2, c. d.); nessuna infiltrazione parvicellulare o proliferazione cellulare notai nel connettivo interstiziale.

Qui credo potere affermare, che le alterazioni suddescritte siano tutte passive, dipendenti da processi regressivi, causate dall'azione dei prodotti di ricambio o prodotti tossici solubili dei bacilli del carbonchio; in altri termini che si tratti di una miocardite parenchimatosa tossica acuta, caratterizzata da processi regressivi, degenerativi dovuti, a mio modo di vedere, da disturbi distrofici; nè più nè meno, come nei reni di sopra studiati; ed è perciò, che nei preparati, come l'ho notato di sopra, non si riscontrano infiltrazioni parvicellulari nel connettivo interstiziale, caratteristica dei processi infiammatori attivi.

Può darsi però, che la mancanza di proliferazione avvenga per

l'andamento acutissimo della infezione (gli animali morirono in media dopo 60 ore dalla inoculazione) e conseguentemente per mancanza di reazione da parte dei tessuti ed organi. Infatti è risaputo, che nelle infiammazioni generalmente dette parenchimatose, nel cominciamento o primo stadio non si constatano che lesioni di nutrizione, lesioni regressive; sicchè il primo fenomeno è la morte dell'elemento cellulare, importantissimo al mantenimento della vita, mentre negli ulteriori stadii e proprio quando diventano cronici, insorgono infiltrazioni parvicellulari, ecc. ecc.

In questo modo puossi spiegare la evidente contraddizione, che talvolta vi è tra gli osservatori della stessa cosa, nel senso che, mentre taluni vi vedono fenomeni distrofici, regressivi, involutivi; altri vi vedono fenomeni attivi, proliferazione, infiltrazione cellulare, ecc.

Secondo *A. Weber* e *Blind* (1) nella miocardite acuta, si potrebbe incriminare l'azione diretta delle tossine o semplicemente l'iperemia; invece nelle miocarditi croniche, il primo movente sarebbe il disturbo circolatorio persistente, brusco e ripetuto, causato esso stesso, sia da ischemia arteriosa, sia da stasi venosa, caratterizzata ugualmente dalla lotta per la reazione dei tessuti dell'organismo, donde i processi attivi sono caratteristici per l'ipergenesi del tessuto connettivo e la sclerosi cardiaca significata dagli autori suddetti con il nome di cardiogenesi.

Cervello. — Poco, pochissimo, vi è nella letteratura relativamente alle alterazioni del cervello nel carbonchio, almeno per quanto io abbia potuto saperne. *G. Martinotti* e *A. Tedeschi* (2) insieme ai bacilli nei ventricoli cerebrali, nelle meningi, trovarono abbondante quantità di leucociti e di corpuscoli sanguigni rossi in varia proprorzione con essudato meningeo; in altri termini meningite con essudato ricco di leucociti. Vi constatarono distaccamento a falde più o meno larghe del rivestimento dei ventricoli laterali con necrosi della zona sottostante; enorme congestione nei vasi meningei, edema cerebrale acuto; che le cellule nervose erano le prime a subire la influenza nociva del bacillo del carbonchio (non specificano quale); dissociazione degli elementi nervosi nei casi gravi; in un caso avrebbero pure trovato un discreto numero di mitosi nelle cellule nervose e negli endotelii vasali; infiammazione acuta dell'ependima ventricolare ecc. Però gli autori

---

(1) A. Weber e Blind, *Pathogénie des miocardites.* (Revue de Méd., settembre 1896; Revue ecc. di G. Hayem, 1897, fasc. XLIX, pag. 64).

(2) G. Martinotti e A. Tedeschi, *Ricerche sugli effetti dell'inoculazione del carbonchio nei centri nervosi, 1891.* Lo stesso lavoro è pubblicato nel Centralblatt fur Bakteriologie und Parasitenkunde, Band X, n. 17, 1891.

iniettavano il virus carbonchioso direttamente nella cavità cranica, praticando prima la trapanazione del cranio, oppure nel canale rachidiano, tagliando le apofisi spinose.

Sicchè essi nel cervello e nel midollo spinale con le iniezioni dirette, ottennero quello che abbiamo ottenuto noi nella cute, sotto la cute ed in generale nei punti della cute e parti circostanti ove abbiamo praticato gli innesti sia a saccoccia sia per iniezione.

La morva, la lissa (rabbia), l'influenza, il tifo, il morbillo, la scarlattina, meno la infezione carbonchiosa, sono ricordati da molti scrittori anche antichi come cause di encefalite; e *Kaufmann* prima e *Banti* dopo di *Durck* a proposito delle alterazioni dei vari costituenti del cervello, ricordano: il rigonfiamento, la tumefazione omogenea o torbida, la degenerazione grassa, la calcificazione, l'atrofia varicosa dei prolungamenti protoplasmatici, la cromatolisi, la degenerazione vacuolare, pigmentaria, ecc. del citoplasma, la cariolisi, la picnosi, l'atrofia del nucleo delle cellule, ecc. ecc. E queste alterazioni, essi aggiungono, si riscontrano nei disordini nutritivi (anemia, ecc.) ma sopratutto si osservano nei varii avvelenamenti per sostanze non batteriche, avvelenamento con arsenico, fosforo, piombo, mercurio, stricnina ecc. e negli avvelenamenti per sostanze batteriche.

Infatti sono state notate: nel tetano, dal *Cavazzani*, dal *Marinesco*, dal *Goldscheider* e dal *Flatau*, dal *Vincenzi*, dal *Daddi* ecc.; nella difterite, dal *Grocco*, dal *Ceni*, dal *Murawieff*, dallo *Scagliosi* e dal *Pernice*, dal *Luisado* e dal *Pacchioni* ecc.; nella idrofobia dallo *Schaffer*, dal *Golgi*, dal *Marinesco* ecc.; nella peste bubbonica, dal *Lugaro*, dal *Babes*, ecc.; nel botulismo dal *Marinesco*, dal *Kempner* e dal *Pollax*, ecc.; nella febbre tifoidea, dal *Caterina*, dal *Babes*, ecc.; nelle infezioni prodotte dal bacillo itteroide, dal *Cesaris Demel*, ecc.

Dürck [1] a proposito della etiologia della encefalite scrive: « Oltrechè le infiammazioni di natura purulenta, tubercolare o sifilitica, propagate dal cranio osseo o dalle meningi, si hanno dei processi infiammatori idiopatici, specialmente del cervello, vale a dire una encefalite acuta in varie malattie infettive e specialmente nella piemia, nella endocardite, nel reumatismo articolare acuto, nel carbonchio, ecc. Nei casi più semplici si trovano nella corteccia cerebrale, intorno ai vasi dei piccoli territori infiltrati; le guaine della pia madre sono infiltrate da cellule rotonde e a volta si possono scorgere per fino dei

[1] Dürck, *Atlante e manuale d'Istologia patologica*, Vol. II, pag. 170 e 171, 1903.

microrganismi (diplococchi, streptococchi, bacilli del carbonchio nell'avventizia dei vasi) ».

Quindi espone altre particolarità dell'encefalite acuta, ma senza occuparsi della encefalite o meningo-encefalite carbonchiosa.

Sicchè una descrizione delle alterazioni del sistema nervoso centrale e proprio delle cellule nervose nel carbonchio, non vi è ancora. Ed è stato proprio per questo che mi sono determinato di pubblicare il risultato delle mie esperienze in proposito, avendo esso a mio modo di vedere non poca importanza dal lato delle alterazioni.

Nello studio di esso (sistema nervoso centrale) mi occuperò principalmente delle alterazioni che i bacilli del carbonchio, causano nelle cellule nervose, indipendentemente dalle regioni da esse occupate, non credendo di avervi influenza alcuna, la regione. Infatti per quanto ho potuto constatarne, trattandosi di una infezione generale, come la carbonchiosa, la setticemica ecc., le cellule nervose, come le fibre studiate nella corteccia cerebrale, studiate nei nuclei cerebrali, ecc., presentano le identiche alterazioni, meno qualche piccolissima particolarità in rapporto alla disposizione delle cellule.

Distribuzione dei bacilli. — Nel cervello i bacilli occupano di preferenza i vasi sanguigni, i vasi linfatici e le guaine dei vasi e fra questi sono abbondantissimi in quelli della pia madre (Tav. XV, fig. 1) la quale alla sua volta è ricchissima di bacilli carbonchiosi. Ciò riesce chiarissimo nelle sezioni condotte perpendicolarmente alla direzione delle circonvoluzioni cerebrali; malgrado di ciò nello strato molecolare della corteccia cerebrale ed in generale nella sostanza bianca, sono assai meno numerosi che nella sostanza grigia; pochissimi, in rapporto stanno fuori i vasi, liberi nella nevroglia, fra e addossati alle cellule nervose e ai leucociti; talvolta ne vidi anche dentro di essi (Tav. XV, figure 2, 3, 4 e 5). Noto altresì, che nei punti occupati dai bacilli vidi costantemente numerosi corpuscoli cellulari, attorno e tra di essi bacilli, particolarità che evidentemente dimostra questo fatto, che ove essi si fermano ovvero arrivano danno luogo ad irritazione d'onde l'afflusso dei leucociti.

Essi nei vasi di grosso e medio calibro, sono ammassati verso le pareti e nello spessore di esse; nel centro ve ne sono pochissimi e in certi tratti anche niente; nei piccoli vasi invece, sono riuniti in fasci più o meno grossi, che frequentemente per tratti

turano completamente il vaso, formando dei trombi. Dal primo fatto deriva che le pareti vasali, frequentemente sono di aspetto ialino, disgregate con nuclei cellulari rigonfiati, infiltrati di piccole cellule o cellule embrionali e leucociti.

Alterazioni istologiche. — Vi è iperemia forte, la quale più accentuata nella sostanza grigia, è accompagnata da focolai emorragici visibili principalmente nelle inflessioni della pia madre o tra i solchi delle circonvoluzioni cerebrali. In questi focolai, si vedono bacilli carbonchiosi in discreto numero; e ora nelle parti circostanti, ora nello stesso focolaio si vedono vasi tagliati in trasverso o per lungo, nello spessore delle pareti dei quali vi sono numerosi bacilli carbonchiosi, dal che è a dedurre, che la rottura è avvenuta per opera degli stessi bacilli. Ed aggiungo, che a volta i vasi, sopratutto capillari, sono trombizzati da bacilli di carbonchio e le loro pareti per la presenza di bacilli si vedono smagliate ed anche rotte con fuori uscita di eritrociti e infiltrazione di cellule rotonde o ovali, disposte attorno dei vasi stessi a guisa di cordoni cellulari ovvero nelle guaine linfatiche. Di queste cellule se ne vedono moltissime libere nella zona molecolare e nelle zone grigie tra le cellule gangliari.

Nelle sezioni eseguite come sopra, trattate col processo di *Nissl*, nella corteccia cerebrale, tra la superficie libera di essa, e la pia madre, negli spazi sotto-aracnoidei, alla superficie libera dell' aracnoide, si vedono numerosi corpuscoli cellulari, sia allo stato di infiltrazione nella sostanza fondamentale, sia attorno e nelle guaine linfatiche dei vasi. Essi a volta e in taluni punti della superficie cerebrale ovvero della superficie di sezione, costituiscono zone più o meno grosse oppure sono raccolti in gruppi ovvero focolai (Tav. XV, fig. 6), mentre nella sostanza cerebrale sovente sono disposti in zaffi o a serie tra le fibre nervose e la nevroglia; attorno e addossati alle cellule ganglionari; attorno e addossati ai bacilli di carbonchio, sopratutto quando questi sono in gruppi oppure in fasci cordoniformi.

In generale i corpuscoli suddetti, meglio cellule, si rassomigliano tra di loro e nei punti dove sono ammassati, superficie cerebrale, pia madre, assumono l' aria di un tessuto epitelioide; sono di vario volume, in grandissima maggioranza piccole rotonde; ve

ne sono allungate, ovali, reniformi, fusate, piriformi; molte presentano un nucleo centrale piuttosto grosso relativamente alla cellula, del diametro di 2 μ. mentre la cellula presenta un diametro di 5 μ; in generale il detto nucleo varia in grandezza da 1 a 2 μ, assai di raro vi si osservano due nuclei ed anche tre e quattro e cinque, spostati in senso opposto alla periferia. A volta questi nuclei si vedono uniti tra di loro per dei filamenti finissimi; moltissime di dette cellule non presentano un vero nucleo; invece presentano dei granuli più o meno numerosi sparsi; spesso ricacciati alla periferia. Il detto nucleo, specialmente quando è unico, offre delle sporgenze, è spinoso e dalle spine di esso partono finissimi filamenti, che ora si perdono nel protoplasma cellulare, ora arrivano alla periferia della cellula, formando nell' interno di essa un reticolo più o meno apparente.

Tra le dette cellule, talvolta se ne vede qualcuna, la quale ha tutti i caratteri delle cellule nervose, presentando il nucleo perfino un piccolissimo residuo o copertura di citoplasma, e talvolta anche un prolungamento dentritico spezzato appena dopo la sua origine. Non di raro vi incontrai pure cellule a rosetta o a margherita, in quantochè ai contorni della cellula si trovavano specie di nuclei o grosse granulazioni, che sporgendo dai contorni cellulari davano alla cellula stessa l' aspetto suddetto. In generale le dette cellule sono disposte a volta in gruppi, a volta a cordoni nelle guaine vasali o tra le fibre nervose e nella nevroglia, oppure allo stato di infiltrazione fra le cellule nervose, ovvero addossate alle stesse.

Col metodo di *Nissl,* i contorni, i nuclei, le granulazioni, il reticolo, quando esiste, di dette cellule si vedono tinti in bleu più o meno carico, ma non sempre uniformemente; il citoplasma perfettamente trasparente omogeneo od appena bluastro; particolarità che si vede chiarissimamente nelle cellule isolate, e dove esse non sono ammassate.

Nei preparati colorati con il metodo di *Gram* doppio, combinato con una soluzione di picrocarminio, i contorni cellulari, il nucleo, i granuli ed il reticolo si vedono tinti in rosso più o meno carico; mentre il protoplasma è più o meno trasparente, acromatico od appena rossastro o bianco roseo, come il fondo del preparato.

In grandissima maggioranza gli ammassi cellulari suddescritti,

sono costituiti da leucociti, in piccola quantità da fibroblasti fusiformi o arrotondati. Tra di essi però vi sono molti nuclei col rispettivo nucleolo delle cellule nervose, divenuti liberi per distruzione della cellula nervosa.

Ad ammettere quest' ultimo fatto sono confortato: anzitutto dalla assoluta somiglianza, direi anche identità di alcune delle cellule suddescritte con i nuclei delle cellule nervose. Secondo, perchè costantemente nei preparati che ho fatto, e non sono stati pochi, ho incontrato sempre delle cellule nervose, nelle quali il citoplasma non era più visibile o ve n' era qualche piccolo residuo attaccato alla membrana nucleare: mentre il nucleo ed il nucleolo erano ben conservati. Ed ancora dall' avere osservato che nelle alterazioni delle cellule nervose, come dimostrerò appresso, spesso l' alterazione ed anche la scomparsa del nucleo con il rispettivo nucleolo, precedeva quella del citoplasma: altre volte invece avveniva il caso inverso.

In conforto della mia tesi aggiungo, che *Van Gehuchten, Ladame* (1) parlando dello spostamento del nucleo, ammettono che esso può essere completamente espulso e divenire libero.

È anche molto verosimile che delle suddette cellule non poche, oltre a provenire da proliferazione delle cellule fisse o connettivali, provengano da cellule della nevroglia, come molti asseriscono.

Io però, nulla posso dire di sicuro sul riguardo, poichè non formando l' oggetto dei miei studii, non me ne sono occupato. Secondo *Durck* (2) agli accumuli cellulari, che compaiono o si formano ai margini del focolaio emorragico cerebrale, concorrerebbero non solo i linfociti, gli elementi fissi, specialmente gli endotelii delle lacune linfatiche perivascolari, ma ancora le cellule connettivali dell' avventizia dei vasi, le cellule della nevroglia e perfino le cellule gangliari, nel senso che cellule da esse derivanti portino un contingente a questo accumulo di cellule, che si dispone ad anello all' interno del focolaio emorragico o di rammollimento e a poco a poco si spinge nell' interno di esso.

In ogni modo prescindendo dalla questione della provenienza delle cellule, dalle mie osservazioni, come dalle esperienze di

(1) V. Cornil e R., pag. 667.
(2) H. Durck, *Istologia patologica*, Vol. II, pag. 163, 1903.

F. Vanzetti e *U. Parodi*, risulta evidentemente che nella infezione carbonchiosa avvenuta per innesto cutaneo, nel cervello e nei suoi involucri vi sono infiltrazioni cellulari diffuse o circoscritte nelle guaine linfatiche dei vasi corticali, nel tessuto della pia madre, e principalmente nelle guaine linfatiche dell' avventizia dei vasi e al disotto della pia madre, dove quasi sempre si vedono veri cordoni o zaffi cellulari; vi è afflusso leucocitario negli spazii sotto-aracnoidei, nella nevroglia, fra le cellule gangliari, tra le fibre nervose e nella avventizia vasale; vi è iperemia congestiva accompagnata spesso da focolai emorragici, essudazione sierosa od edema infiammatorio, laonde gli interstizii o maglie della nevroglia sono un poco ampliate, di aspetto finamente granuloso: sopraccaricamento di linfociti nei vasi omonimi, ecc., particolarità tutte le quali esaurientemente depongono per la esistenza di una meningo-encefalite carbonchiosa.

Aggiungo che i suddetti elementi cellulari e tassativamente o di preferenza i leucociti, esercitano una spiccata azione fagocitaria sulle cellule nervose e sui bacilli di carbonchio, fino a distruggerli parzialmente o in totalità, come tantosto dimostrerò; in questa azione distruggitrice contro le cellule nervose, concorrono ugualmente i bacilli del carbonchio, cosa che io ho dedotto dal vedere i bacilli del carbonchio addossati alle predette cellule e talvolta penetrati nell' interno di esse cellule radicolari delle corna anteriori della sostanza grigia del midollo spinale. (Vedi Tav. XV, fig. 4, 5, 7, 8 e 9).

Cellule gangliari. — Premetto, che i pezzi sono stati presi appena o poco dopo morto l' animale; sono stati fissati con i liquidi sopra indicati e trattati di preferenza col metodo di *Nissl.*

In tutte le zone o nuclei di sostanza grigia, ho notato che le cellule nervose, presentavano sensibilissime alterazioni sia per rapporto al volume, sia per rapporto alla forma, sia per rapporto alla struttura, sia per rapporto alla colorabilità con i colori basici di anilina, e queste alterazioni in tutte le cellule nervose si rassomigliavano, meno della particolarità in più o in meno senza distinzione di regione o sito della stessa cellula.

Per rapporto al volume e alla forma ne ho viste talune assai grosse, gonfiate; (Vedi Tav. XVI, fig. 10, 11, 12), altre invece

piccole (fig. 13, 14), ne ho viste rotonde, triangolari, fusate, piramidali, allungate, quadrate addirittura irregolari; tutte però, a diverso grado, presentavano le identiche alterazioni. Ordinariamente il nucleo era assai grosso, occupava quasi tutto o gran parte del corpo cellulare, rotondo, vescicolare, spostato verso la periferia ed anche sporgente da questa; sovente in parte ed anche intieramente liberato dal corpo cellulare. In quest' ultimo caso, per lo più ad esso rimaneva attaccato un poco di citoplasma cellulare, che non arrivava a rivestirlo completamente. Ciò era visibile e più accentuato in corrispondenza dei prolungamenti protoplasmatici (Tav. XVI, fig. 15, B); con frequenza era piccolo, atrofico, sformato. (Tav. XVI, fig. 16, A). A volta, nelle cellule molto passionate, mancava ovvero era appena accennato dai suoi contorni ovvero da granuli cromatici posti in giro, residui della membrana nucleare (Tav. XVI, fig. 10), e nei casi che questi mancavano, ed esso esisteva, era indicato dalla sua maggiore trasparenza od acromatismo del citoplasma cellulare.

Il nucleolo per lo più era sferico, ovale; talvolta triangolare, quadrato, tal' altra allungato a biscotto o a bisaccia: in quest' ultimo caso, siccome nella parte centrale era meno tinto che alle estremità, sembrava come costituito da due corpicciuoli o nucleoli.

Noto però che talvolta vi riscontrai due nucleoli: uno piccolo 1 μ. l' altro grosso 2 μ. ricacciati alla periferia; a volte era sformato a contorni granulosi, irregolari, spinosi; ordinariamente occupava il centro del nucleo; con frequenza era spostato verso la periferia (Tav. XVI, fig. 14); a volta era piccolo, atrofico, misurava $^1/_2$ μ. — 1μ, a volta discretamente grosso, gonfio, misurava 3-4 μ. (Tav. XVI, fig. 15, A^2, B^2. fig. 16, A^2. B^1, fig. 12^2), per lo più però presentava un diametro di 2 μ; a volta mancava, sicchè vi erano cellule ganglionari talvolta grossissime nelle quali non era visibile traccia di nucleo e nucleolo (Tav. XVI, fig. 10) oppure erano perfettamente omogeneizzate. Nelle cellule in cui esso mancava, il protoplasma nucleare era disseminato di molti granuli e non raramente sulla membrana nucleare, circondata da un alone omogeneo trasparente, si vedevano due, tre granuli relativamente grossi.

Colorabilità. — Questa era variabilissima col metodo di *Nissl*,

che come ho detto fu il preferito sicchè, ora si vedevano cellule gangliari eccesivamente ed uniformemente colorate, in modo che non vi si distingueva nè nucleo nè nucleolo, nè corpuscoli di *Nissl* o zolle, ecc. oppure il nucleo era soltanto deducibile da una lievissima maggiore chiarezza nella parte centrale della cellula; ed il nucleolo da una tinta bleu appena più carica nel centro del nucleo. Però vi erano cellule, le quali pur essendo intensamente ed uniformemente colorate, come sopra, il nucleolo spiccava per la sua tinta bleu carica; ora poco e parzialmente, ora addirittura scolorato (Tav. XV, fig. 6, 1'1'1'1', Tav. XVI, fig. 11, 3).

La sostanza fondamentale, nevroglia, rimaneva trasparente, estranea alla colorazione, e si presentava di aspetto finamente granuloso con maglie slargate, spesso comunicanti tra di loro, come gli alveoli di un polmone enfitematoso, con contenuto perfettamente omogeneo non essendo distinguibile il cilindrasse dalla guaina mielinica.

E venendo ai dettagli, il nucleolo, quando vi era, si presentava sempre tinto in bleu più o meno oscuro o intenso, a volta però, per la intensità di colorazione di tutta la cellula non era visibile. Il nucleo per lo più si presentava chiaro, vescicolare, rigonfiato come ho detto di sopra (Tav. XVI, fig. 17, fig. 14): a volta era tinto uniformemente in bleu più o meno chiaro (Tav. XV, fig. 6, Tav. XVI, fig. 11), altra volta invece parzialmente, con maggiore accentuazione nella zona perinucleare (Tav. XVI, fig. 14), oppure verso la periferia (Tav. XVI, fig. 16), a volte prendeva una tinta appena bluastra.

La sua membrana, come il nucleolo, quando esisteva, si presentava tinta in bleu più o meno carico, e quando mancava ci erano dei granuli azzurri disposti in giro, che l'accennavano in totalità oppure in parte (Tav. XVI, fig. 15, 2 fig. 10, 1).

Il protoplasma cellulare in talune cellule non assumeva il bleu di anilina, in tali altre si colorava uniformemente; in altre variamente in parte (Tav. XVI, fig. 12); frequentemente era scarso, spesso rappresentato da una sostanza vagamente fibrillare, tinta in azzurro, sparsa di granuli cromatici piccolissimi, i quali nelle cellule bipolari erano per lo più accumulati in tutti e due od in uno dei poli della cellula.

Alterazioni strutturali od elementari. — Queste erano sensibilissime.

Per lo più la sostanza cromatica si vedeva diminuita di quantità ed anche scomparsa (Tav. XVI, fig. 15–18). Cromatolise, *Marinesco,* chromolyse, *Van Gehuchten,* tigrolyse, *Kohnstamm, Schmaus.*

Questi fenomeni di cromatolisi presentavano variazioni. In talune cellule la sostanza cromatica conservava la sua forma corpuscolare; però i corpuscoli erano in disordine, ridotti di numero, ora uniformemente, ora variamente; erano di discreta grossezza e distinti (Tav. XVI, fig. 19, fig. 12), ora erano fusi fra di loro assai confusi, ammassati in un punto della cellula in corrispondenza dell'origine di uno dei prolungamenti dendritici (Tav. XV, fig. 6-6), mentre nel rimanente del corpo cellulare erano scomparsi e in loro vece si vedeva una rete finissima, incerta, sparsa di finissimi granuli, ora piccolissimi, ridotti in filamenti spezzati, in via di scomparsa (Tav. XV, fig. 6, 4) od intieramente scomparso, ora era polverizzata a granuli più o meno piccoli o piccolissimi, cromatolisi polverosa (Tav. XVI, fig. 10, 2, fig. 11, 1). In talune cellule il nucleo era scomparso e al suo posto si vedeva un punto più chiaro, mentre il rimanente era un ammasso di piccolissimi granuli di colorito bleu, posti in un fondo chiaro acromatico (Tav. XV, fig. 5, Tav. XVI, fig. 19, 4–4).

Questi fenomeni di cromatolisi si osservavano ugualmente nei prolungamenti dendritici o protoplasmatici, ed in questi presentavano le stesse particolarità che nel citoplasma, in modo che essi spesso si presentavano pallidissimi, confusi, a piccolissimi granuli tinti in bleu (cromatolisi dendritica).

Essi, nelle cellule, ordinariamente s'iniziavano dalla periferia e si estendevano al centro (cromatolisi periferica); laonde nei casi molto avanzati di totale scomparsa della sostanza cromatica, le cellule si presentavano omogeneizzate; raramente si vedevano in vicinanza od attorno del nucleo (cromatolisi perinucleare).

Colla riduzione o scomparsa della sostanza cromatica nel corpo cellulare si presentava una rete a maglie varie (Tav. XVI, fig. 18, 15, Tav. XVII, 20, 4, 22); a volta la cellula intiera era rappresentata o ridotta ad un corpo reticolare, più o meno colo-

rato senza nucleo, nucleolo e prolungamenti (Tav. XVII, fig. 21, a. b. fig. 23, 1, 2, 3, 4); a volta questa stessa massa era vagamente reticolare, refrattaria alla colorazione con il metodo di *Nissl*, direi meglio acromatica; altra volta la cellula consisteva in una massa completamente omogenea, acromatica, con pochi granuli cromatici, posti irregolarmente alla periferia e in un nucleolo irregolare tinto in bleu, ricacciato alla periferia, oppure lasciava vedere pochi granuli piccolissimi tinti in bleu chiarissimo, sparsi sul reticolo stesso; mentre gli spazii circoscritti dal reticolo o sostanza contenuta nel reticolo era perfettamente acromatica. Questi particolari, come ho detto di sopra si riscontrano nei prolungamenti protoplasmatici. Sicchè nei casi, che i fenomeni di cromatolisi con la cellula comprendevano i prolungamenti, l'omogeneizzazione diveniva completa. Non raramente riscontrai questo reticolo anche nel nucleo (Tav. XVII, fig. 20, 4, fig. 22, 1 a). Lo vidi però chiarissimo nei preparati colorati coll'ematossilina ed eosina (Tav. XVI, fig. 13, A. B. C). Questo reticolo si origina dalla periferia del nucleolo e va a perdersi sulla membrana nucleare, spesso per difetto di colorazione od altro non si vede fino sulla membrana nucleare; allora il nucleolo si vede come un piccolo corpo spinoso a spine più o meno sporgenti od a filamenti spezzati, e nelle cellule nelle quali il nucleolo manca, l'interno del nucleo è occupato per intiero o quasi dal detto reticolo (Tav. XVI, fig. 13, A. C.).

Spesso le cellule si presentavano senza prolungamenti. Ciò però era accidentale, in quanto che dipendeva dalla mancanza di colorabilità. Infatti per la cromatolisi dendritica suddetta, per lo più essi si mostravano pallidissimi, ovvero tinti appena in bleu chiaro alla loro origine; poi niente più.

Consecutivamente ai fenomeni di cromatolisi sopra esposti, le alterazioni ordinariamente cominciavano dal citoplasma e si estendevano al nucleo. Però per lo più il primo a scomparire era il nucleo con il suo nucleolo; a volta l'alterazione prima e la scomparsa poi cominciava dal nucleo. In modo che nell'uno e nell'altro caso, come l'ho detto di sopra, delle cellule, avendo perduto il nucleo ed il nucleolo, rimaneva un corpo reticolare variamente tinto in azzurro o niente affatto, il quale finiva per iscomparire;

ma prima di scomparire perdeva la sua affinità pei colori di anilina.

Noto che talvolta l'alterazione, cominciando dal corpo cellulare, il nucleolo era l'ultimo a scomparire; laonde vidi frequentemente, come ho detto di sopra, cellule ridotte ad un semplice reticolo col solo nucleolo e questo tinto in azzurro carico (Tav. XVI, fig. 18), e non raramente cellule ridotte ad un reticolo, come sopra, con un accenno del nucleo significato dalla sua maggiore chiarezza, senza nucleolo (Tav. XVI, fig. 10, 6; Tav. XVI, fig. 18, fig. 15, fig. 22, *B*, fig. 23).

La scomparsa o distruzione graduale progressiva del corpo cellulare, frequentemente era precessa o si iniziava con la vacuolizzazione della cellula. Però, come dimostrerò, non era la sola vacuolizzazione quella che causava la distruzione cellulare. I vacuoli si formavano quasi sempre nel citoplasma; eccezionalmente ne vidi talvolta nel nucleo.

Nei casi che diversi vacuoli esistevano nella cellula stessa, essi si vedevano divisi tra di loro da filamenti sottili cromatici residuali della stessa cellula (Tav. XVI, fig. 14, fig. 14, 3, fig. 16 *A*, 4. 4. 4. 4).

Quanto alla natura di questi vacuoli, io mi permetto di riportare solo quello che scrive *Ranvier* in proposito, poichè io ho notato il fatto, ma non mi vi sono fermato, per darne una esatta interpretazione.

Secondo l'osservatore citato, il quale dichiara che la natura dei vacuoli non è ancora esattamente conosciuta, si potrebbe pensare che si tratti di cavità riempite di un liquido albuminoso di una specie di edema della cellula [1]. Questa intepretazione ha veramente la sua ragione di essere ed io non sono lontano di accettarla, sopratutto nel caso mio; inquantochè nei cadaveri di animali morti di carbonchio, ho costantemente trovato infiltrazione edematosa più o meno pronunziata dei tessuti con idrope delle cellule, specialmente nei reni e nelle cellule del rivestimento ependimale del canale centrale del midollo spinale. Le alterazioni prima e la distruzione poi delle cellule nervose sono causate dall'azione diretta dei bacilli del carbonchio e dall'azione fagocitaria dei leucociti ed anche di altre cellule, probabilmente provenienti dalle cellule della nevroglia ovvero dalle cellule fisse. Sono

[1] RANVIER, *Manuel d'Histologie pathologique*, tomo secondo, pag. 763.

portato ad ammettere questo: primieramente dagli intimi rapporti, che i bacilli di carbonchio acquistano con le cellule ganglionari. Infatti sovente io riscontrai, che i bacilli di carbonchio erano addossati, aggruppati alle cellule ganglionari e non raramente penetrati nell'interno di esse avendone causato delle distruzioni parziali. (Tav. XV, figg. 4, 5, 7, 8, 9). Sicchè anche qui succede quello che succede altrove, specialmente nell'intima dei vasi per l'azione necrotizzante, distruggente dei bacilli di carbonchio (1). Laonde si distruggono prima gli elementi cellulari e poi quelli fibrillari, onde i vasi si rompono, comunicano tra di loro e conseguentemente hanno luogo emorragie, che sono tanto frequenti nel carbonchio. Però oltre l'azione diretta del bacillo del carbonchio a produrre questa distruzione concorrono i prodotti di ricambio dello stesso microrganismo. Io per esperienze proprie non potrei dimostrare questo (perchè non ne ho) ma lo ammetto per quello che sul riguardo è risaputo per esperienze praticate da altri osservatori, ed ancora, perchè sia in queste esperienze sul sistema nervoso centrale, come su altri organi ho notato distruzioni cellulari senza che attorno od in vicinanza delle cellule distrutte vi fossero traccie di bacilli carbonchiosi.

In seconda linea, come ho detto, concorrono alla distruzione delle cellule ganglionari, i numerosi leucociti, che per il dato e fatto della meningo-encefalite carbonchiosa affluiscono numerosi e si aggrappano ed anche penetrano nelle stesse cellule ganglionari. In ciò sono confortato da quello che scrivono e dimostrano in proposito anche con apposite figure *G. Esposito, Polaillon e Nepveu, Germano e Capobianco, Tuke e Woadhead e Valenza* (2) *Turner, Pugnat, Tranca et Athtas V. Cornil* e *L. Ranvier* (3). In modo che vi sarebbe una vera fagocitosi, neuronofagia, come la chiama *Marinesco*, il quale dà il nome di neuronofagi alle cellule che causano la distruzione.

Neuronofagia, che indipendentemente a quanto ho letto e visto in proposito, ho constatato io stesso su larga scala in moltissimi preparati di cervello di cavie morte di carbonchio. Infatti oltre ad un afflusso od accumulo di numerosissime cellule rotonde nella sostanza

---

(1) S. Sirena, *Sulla resistenza delle spore del b. del carbonchio, ecc.* (Archivio per le scienze mediche, Vol. XXX, 1906).

(2) Questo autore però in un recente lavoro: *Ricerche sulla genesi degli elementi nervosi e nevroglici.* (Giornale dell'associazione di medici e naturalisti, 1899) contraddicendo le sue prime osservazioni, che i corpuscoli che si osservano nel cervello siano leucociti, afferma che essi siano nuclei di nevroglia, che in condizioni normali si trovano in intimo rapporto colle cellule nervose.

(3) *Manuel d'Histologie pathologique*, tomo secondo, pag. 853.

nervosa e in ispecie fra e attorno le cellule nervose, come lo constatarono *Valenza, Marinesco, Van Gehuchten* e *Nelis* nella rabbia, io ho riscontrate parecchie cellule nervose, nel corpo delle quali od invece dei prolungamenti dendritici, erano penetrati, diciamo dei leucociti in seguito di che la cellula progressivamente si distruggeva (Tavola XVI, fig. 11, 5, fig. 17, 3, fig. 15, A. 3, B. 4; Tav. XV, fig. 4 4, 5, fig. 5, 4; Tav. XVI, fig. 16, 3, fig. 12 A. 3). Sicchè a me pare, che non possa assolutamente cadere alcun dubbio sul potere fagocitario dei leucociti sulle cellule nervose, almeno quando queste si trovano alterate per un processo infiammatorio od infettivo, come nel mio caso. A questo punto però, mentre si ammetteva generalmente l' azione fagocitaria dei leucociti sulle cellule nervose, *Krauss* pel primo e poi *Marinesco, Anglade, Rispal, Paux* e segnatamente *Nissl*, hanno richiamato l' attenzione sull' azione esercitata dalla nevroglia nella distruzione della cellula nervosa e sostengono che sono le cellule nevrogliche, che si trovano in vicinanza della cellula nervosa, che esercitano questa azione distruggitrice, che la fanno da neuronofagi. Essi avrebbero notato una evidente proliferazione gliale, dalla periferia al centro, erompere i neuroni; sicchè le grandi cellule infiammatorie di *Friedmann* e *Agündeyzellen*, non sarebbero che cellule di nevroglia. *Marinesco* però, in questa distruzione, concede una parte minima ai leucociti; e *Merchini* crede all' azione preponderante dei macrofagi leucocitarii. *Lugaro* non si pronunzia sulla natura di queste cellule, ma gli sembra più probabile che appartengano ai nuclei della capsula dei gangli modificati. *Debuk* e *Demoor* concludono che la nevroglia può fino ad un certo punto essere neuronofaga. *Cornil* e *Ranvier, Crocq* ammettono che tanto la nevroglia quanto i leucociti possono esercitare l' azione neuronofaga.

Hoche scrive, che i detti corpuscoli hanno una triplice origine: dai leucociti, dalle cellule connettivali e dalle cellule di nevroglia. Secondo *Guizzetti*, il quale ritiene, che i neuronofagi siano dei leucociti mononucleari, che distruggono le cellule morte in antecedenza, i leucociti e la nevroglia vi concorrerebbero variamente.

Duprè e *Devaux*, che hanno messo in evidenza che segnatamente le piccole cellule a nucleo intensamente colorato sono quelle che mostrano pigliare maggior parte alla distruzione del neurone, mentre la più parte delle cellule a nucleo chiaro restano ad una certa distanza dall' elemento nervoso, ritengono appunto, che la natura di dette piccole cellule sia molto discutibile; ugualmente difficile essi ritengono la distinzione dei neuronofagi dai leucociti, avendo le dette grandi

cellule a nucleo chiaro molta somiglianza di struttura con le cellule epitelioidi od infiammatorie. Su questa importante questione di sapere se i detti neuronofagi di *Marinesco* siano dei veri leucociti ovvero delle cellule nevrogliche, io mi astengo dal pronunziar verbo, perchè non vi ho fatto studii particolari; ma se debbo dedurlo dai caratteri morfologici (Tav. XV, fig. 7, 5, 5 e Tav. XVI, fig. 18, 3), e proprio da quelli ai quali accennano *Franco* e *A. Atias* (1) debbo dire che se non sono tutti leucociti, questi sono sufficientemente rappresentati tra le cellule nevrogliche, dell' intervento delle quali in questa fagocitosi o neuronofagia, io non sono arrivato a convincermene completamente; ma non oso negarlo, stando a quello che se ne scrive e a quello che avviene nelle infiammazioni delle cellule connettivali, le quali sono molto analoghe alle cellule nevrogliche. In modo che anche queste, come quelle possono acquistare accidentalmente la proprietà fagocitaria, come scrivono *Cornil* e *Ranvier*, e stando ugualmente a quello che in proposito è risaputo in rapporto alle cellule del peritelio, dell' endotelio vascolare, del rivestimento degli alveoli pulmonari, e del rivestimento delle sierose, le quali nelle infiammazioni sono suscettibili di mobilizzarsi e di acquistare accidentalmente potere fagocitario (*Cornil* e *Ranvier*). Del resto come bene osservano *Cornil* e *Ranvier*, non è verosimile, che i leucociti o globuli bianchi del sangue che affluiscono in tutte le infiammazioni, perdano il loro potere fagocitario, solo perchè si trovano nei centri nervosi, particolarità che condurrebbe a questo fatto strano, che i centri nervosi si sottraggono alle leggi generali; cosa che non possiamo ammettere. In ogni modo tenendo conto di quanto ho detto, che questa neuronofagia si compia sotto l'azione dei leucociti e delle cellule nevrogliche, le quali non restano estranee al processo infiammatorio, la questione si ridurrebbe al numero delle cellule che vi prendono parte: cioè di leucociti e di cellule nevrogliche. *Cornil* e *Ranvier* ed altri ritengono che la prevalenza sia dei primi (2).

Dopo quanto ho esposto di sopra non potendo per mancanza di una reazione isto-chimica precisa che faccia sicuramente discernere le cellule nevrogliche dalle migratrici (*Esposito*) determinare e definire l' origine dei neuronofagi, se leucocitaria o nevroglica, credo che si

(1) Questi osservatori affermano, che il nucleo delle cellule nevrogliche è voluminoso, chiaro al suo centro con un bordo periferico di cromatina; mentre il nucleo dei leucociti è più piccolo e sopratutto fortemente ed uniformemente colorato, colorabile.

(2) Loco citato, pag. 855.

debba ammettere una teoria ecclettica; e la opinione prevalente del giorno è questa.

Intanto ricordo che secondo *Kräpelin* il quale ritiene che se la fagocitosi esiste deve avere una importanza molto secondaria, il processo di distruzione delle cellule nervose, è un processo di liquefazione, di disintegrazione cellulare e riassorbimento, provocato dall' azione sulle cellule nervose da particolari secrezioni degli elementi nevroglici a ciò stimolati da anormali sostanze, dovute all' alterato chimismo neuronico e segnatamente nelle lesioni infiammatorie batteriche, tossiche dei prodotti di secrezione dei leucociti trasportati fino alla cellula nervosa dalla via dei linfatici o per mezzo del plasma sanguigno; laonde esso conchiude che la neuronofagia deve essere essenzialmente considerata, intesa come neuronolisi.

Per acquistare una completa convinzione in ordine alle alterazioni sopra esposte, collo stesso materiale, feci preparati col metodo di *Boccardi* e col metodo di *Gram*, combinato con una soluzione colorante di litio carminio.

Il risultato fu sempre identico, soltanto, si intende, la colorazione degli elementi anatomici variava col metodo usato.

Col metodo di *Boccardi* il protoplasma cellulare e quello nucleare si coloravano in rosso pallido o rosso chiaro, o rosso violaceo; i contorni cellulari, la membrana nucleare, i granuli nucleari in bleu. La sostanza fondamentale, le fibre nervose di aspetto granuloso si tingevano in rosso più o meno chiaro. Col metodo di *Gram*, combinato come sopra, i contorni delle cellule, del nucleo, il nucleolo, i granuli sopraccennati, si coloravano in rosso carico; il protoplasma cellulare, il nucleare in rosso chiaro o rosso pallido; quest'ultimo però meno chiaro; tutti e due meno chiari delle fibre di nevroglia o fondo del preparato. I bacilli di carbonchio in bleu vivo o bleu carico (Tav. XV, figg. 7, 8, 9). Donde risultava tale contrasto che tutte le parti della cellula compresi i bacilli di carbonchio si vedevano distintamente.

Altri metodi di colorazione, coll'ematossilina e l'eosina, combinazione del metodo di *Nissl* con una soluzione di eosina, ecc. mi diedero risultati identici, quanto alle alterazioni strutturali colle variazioni suddette di colorazione, già si intende; ho detto strutturali, poichè con taluni di essi metodi, come colla colorazione coll'ematossilina all'eosina i bacilli del carbonchio non si arrivavano a vedere.

Dopo quanto ho esposto, sorge chiaramente, che oltre ad una meningo-encefalite più o meno grave, caratterizzata dalla presenza

di numerosissimi leucociti e cellule piccole rotonde, alla stato di infiltrazione nella nevroglia, con maggiore accentuazione nella sostanza grigia e nel percorso o parti rivestite dalla pia madre, nella infezione carbonchiosa, nelle cellule nervose hanno luogo processi involutivi o alterazioni di cromatolisi, rigonfiamenti prima, poi riduzioni, disgregazione, scomparsa delle zolle cromatiche, onde la rete cromatica, secondo molti normalmente esistente nelle cellule nervose, messa in dubbio da taluni, che la ritengono un fatto cadaverico, negata da *Ewing*, apparisce chiarissimamente; in seguito di che le cellule nervose gradatamente si distruggono; distruzione alla quale contribuiscono numerose cellule piccole rotonde provenienti sia dal sangue, in gran parte, sia dalle cellule nevrogliche, ecc., le quali sulle cellule nervose esercitano un' azione spiccatamente fagocitaria.

I fenomeni od alterazioni di cromatolisi aggiungo, che sono molto simili, analoghi a quelli che si osservano in altri processi infettivi, come nella rabbia, nel tetano, nella difterite, nella febbre tifoide, colera asiatico, nella mielite sperimentale da streptococchi, nella difterite, nei processi d'inanizione, nelle legature, nella compressione di lunga durata delle arterie; nella cloronarcosi, nella insolazione, nell'alcoolismo, ecc. Qui debbo aggiungere, che nel cadavere di un individuo morto di pio-pneumotorace, causato da rottura di grosso ascesso gangrenoso pulmonare, all' autopsia, trovai casualmente, dico casualmente perchè non diagnosticata in vivenza, una lievissima leptomeningite della volta caratterizzata principalmente da forte iperemia e da uno straterello sottilissimo di essudato sotto-aracnoideo con opacamento dell'aracnoide.

In questo caso, avendo preso dei pezzettini dalla circonvoluzione frontale e dalla parietale ascendenti, che trattai coi metodi sopra esposti, all' osservazione microscopica notai in essi, nè più nè meno identiche alterazioni a quelle sopra esposte: Iperemia piuttosto accentuata sotto-aracnoidea, e perivascolare; fenomeni di cromatolisi in diversi gradi di gravezza con addossamento od avvicinamento di corpi cellulari alle cellule nervose; vacuolizzazione con isformamento, spostamento, ingrossamento ovvero impicciolimento del nucleo e del nucleolo (più frequente del primo) [1] scomparsa parziale o totale dei cor-

[1] Sovente notai che il nucleo presentava un diametro vario da 4-5 di μ mentre il nucleolo non arrivava a misurare 1 μ.

puscoli di *Nissl*, o cromatici; scomparsa della membrana nucleare con omogeneizzazione; a volta ipercromatismo di cellule nervose con maggiore accumulo della sostanza cromatica in corrispondenza dell'origine dei prolungamenti dendritici. Laonde si vedevano tinti uniformemente in bleu carico, senza distinzione di nucleo, nucleolo e corpuscoli cromatici; scomparsa del nucleo e nucleolo con avanzo del reticolo cromatico più o meno alterato; scomparsa o riduzione ad un semplice straterello di citoplasma; straterello, che sovente non ricopriva intieramente il nucleo, ecc. Da ciò naturalmente deve dedursi, che nelle alterazioni delle cellule nervose, causate da infezione, intossicamenti, insolazione; da inanizione, per legatura temporanea o permanente delle arterie o compressione temporanea, ecc. non si presenta alcuna nota individuale, poichè con piccole variazioni, le alterazioni suddette sono comuni a cause diverse; in altri termini non presentano alcuna specificità in rapporto alla causa od all'agente morbigeno.

Cervelletto. — Per le osservazioni di questo, adoperai i metodi di colorazione ed i mezzi sopra esposti. In esso, cervelletto, come negli organi di sopra studiati, ho riscontrato numerosissimi bacilli di carbonchio, ma al solito inegualmente distribuiti. In generale erano maggiormente ammassati nei vasi sanguigni, specialmente di grosso calibro, nelle guaine e vasi linfatici; nei quali, diretti nel senso della corrente o direzione del vaso, ecc. ecc., erano riuniti in fasci cordoniformi più o meno grossi, che talvolta, specie nei piccoli vasi o capillari, arrivavano a trombizzarli completamente; a volta nei capillari erano disposti in fila ad uno dopo l'altro oppure a due; nei grossi vasi, che non arrivavano a riempire, ordinariamente stavano vicini alle pareti vasali, ovvero attaccati ad esse. Laonde nei vasi tagliati in trasverso si vedevano disposti a corona attorno al contenuto vasale oppure attorno al vaso, se erano penetrati nello spessore delle pareti od invece nelle guaine di essi; dentro i vasi stessi non erano ugualmente distribuiti; vi erano tratti dei vasi dove non ve ne erano affatto; tratti dove erano ammassati disposti in gruppi a guisa di trombi.

Senza stabilire regole fisse, poichè talvolta avveniva il caso opposto, nella zona molecolare, strato esterno della corteccia cerebellare, ve ne erano molto di meno che nello strato granuloso e

tra le cellule del *Purkinje* e in generale tra le cellule nervose e lamelle grigie; invece erano scarsi nel centro midollare; ve ne erano liberi allo stato di infiltrazione nella nevroglia e tra le cellule nervose; talvolta, ma assai raramente ne vidi anche penetrati nelle cellule nervose, che avevano in gran parte distrutto, ovvero reso irriconoscibili, non rimanendo di esse che avanzi omogenei. Da pertutto però, in grandissima maggioranza erano contenuti nei vasi. In questi essi erano, ora discretamente lunghi, ora assai corti ovoidali, tanto che talvolta li ho riconosciuti soltanto dalla colorazione identica a quella dei lunghi. Di queste forme corte da sembrare cocci lanceolati, ne vidi anche fuori dei vasi sanguigni disposti in gruppi più o meno grossi.

Alterazioni anatomiche. — Come nel cervello, vi è iperemia forte, la quale è maggiormente accentuata, prevalente nella pia madre, e sovente accompagnata da piccole emorragie interstiziali, ovvero da focolai sanguigni microscopici, tra i quali vi sono zolle di materia colorante del sangue di colorito rosso-oro splendente. Nel rimanente per quanto si riferisce alle fine alterazioni, vi si notano le analoghe, direi ancora meglio, le identiche alterazioni che nel cervello, le quali sono maggiormente pronunziate nelle cellule del *Purkinje.*

Vi è infiltrazione cellulare leucocitaria, la quale è maggiormente e talvolta molto pronunziata nei percorsi della pia madre ed in generale in vicinanza dei vasi o tessuti perivascolari; scarsa nello strato molecolare e tra le cellule del *Purkinje*, non visibile addirittura nello strato granuloso.

Cellule del Purkinje. — Non sono bene allineate (Tav. XVII, fig. 24); moltissime sono aumentate di volume, intensamente e uniformemente colorate in azzurro, al punto che non vi si vede nè nucleo, nè nucleolo, nè tampoco corpuscoli o zolle cromatiche di *Nissl;* altre, avendo un nucleo più o meno chiaro vescicolare, presentano corpuscoli cromatici piccoli sparsi in un fondo (protoplasma) prevalentemente acromatico; altre sono parzialmente colorate in bleu più o meno intenso, altre hanno un protoplasma addirittura pulveroso con qualche granulo grossetto tinto in bleu, specialmente nella metà della cellula rivolta verso lo strato granuloso, dove spesso assume una tinta bleu carica; a volta sono completamente

distrutte, non rimanendo di esse che poca sostanza granulosa, vagamente reticolare.

In esse la sostanza cromatica è sovente accumulata in corrispondenza dei prolungamenti dendritici o protoplasmatici, il nucleo per lo più è rotondo, trasparente o azzurrognolo, vescicolare, spostato verso la periferia e in talune cellule, fa sporgenza alla periferia ed è anche in parte fuoriuscito dalla cellula; a volta manca, oppure è appena accennato e con esso manca pure il nucleolo; allora la cellula è rappresentata da un globo reticolare cromatico per lo più piriforme, sparso di piccoli corpi cromatici, tinti in bleu carico (Tav. XVII fig. 23, 1. 2. 3. 4).

Di queste forme, direi residuali od assai alterate, tra le cellule del *Purkinje*, ve ne sono molte; a volta filiere intere.

I contorni del nucleo, membrana nucleare, non sempre sono netti regolari; a volta sono rientranti per compressione del protoplasma cellulare. Nel corpo cellulare nonchè nel nucleo, sovente si vedono vacuoli più o meno grandi e in numero vario sedenti per lo più in corrispondenza dell'origine dei prolungamenti dendritici.

Il nucleolo non è sempre sferico, spesso manca ed è spostato alla periferia, eccezionalmente è doppio, presenta come una peluria oppure piccole sporgenze, come spine ovvero sottilissimi filamenti che si perdono nel protoplasma nucleare, dando luogo ad un reticolo finissimo (si vede chiaramente coll'accoppiamento dell'oculare 4 comp. e l'obbiettivo $^1/_{18}$ di *Zeiss*); talvolta però i detti filamenti arrivano alla membrana nucleare. Detto nucleolo a volta è discretamente grosso, misura 3 μ., a volta piccolo, misura 1 μ, pur essendo la cellula discretamente grossa. Ove esiste si colora sempre intensamente col metodo di *Nissl*. Dentro di esso, quasi sempre rotondo, si vedono granuli piccolissimi, che talvolta prendono l'aspetto di corti filamenti. Le piccole cellule del *Cajal* o stellate dello strato molecolare, col metodo suddetto presentano anch'esse delle gravi alterazioni strutturali; hanno contorni irregolari indeterminati; il loro protoplasma è omogeneo, vagamente granuloso; il nucleo nella grandissima maggioranza è rotondo, sovente irregolarmente rotondo oppure ovale spostato.

La membrana nucleare, il nucleolo ed i nucleoli se sono diversi, sono tinti in bleu; mentre il protoplasma nucleare è chiaro,

omogoneo, più chiaro del citoplasma; spesso però presenta una leggerissima tinta bluastra od azzurrognola.

Strato granuloso, interno o rugginoso di taluni autori. — Delle cellule di questo strato, quelle piccole, poliedriche, sono in grandissima maggioranza normali. In esse il nucleolo si vede intensamente tinto in bleu. Esso relativamente è molto grosso, ma vario in volume, raramente sferico, spesso triangolare e talvolta irregolarmente quadrato od allungato; talvolta spostato, a contorni irregolari, sovente dentati spinosi o filamentosi; eccezionalmente doppio.

Spesso dai contorni di esso partono veri filamenti, i quali per lo più si perdono nel protoplasma nucleare, raramente arrivano alla membrana nucleare; molte però, sopratutto vicine alle cellule del *Purkinje,* che occupano la zona esterna dello strato granuloso, sono assolutamente pallide, mancano di nucleolo oppure questo è più piccolo dell' ordinario, atrofico (misura $^1/_4$ di μ.) non assume od appena i colori basici.

Le cellule grandi, stellate, descritte la prima volta da *Golgi,* ed altre cellule ugualmente grosse a volta fusate con nucleo grosso, ovale e poco citoplasma, e sopratutto accumulato in corrispondenza dell'origine dei prolungamenti dendritici, presentano analoghe alterazioni delle cellule del *Purkinje* e delle cellule nervose del cervello sopradescritte, compreso lo spostamento del nucleo e del nucleolo, la mancanza di essi, i fenomeni di cromatolisi, di vacuolizzazione sopra descritti e la riduzione spesso in un corpo retiforme od avanzo reticolare [1].

Midollo spinale. — Anche per lo studio di questo i metodi di fissazione, di colorazione sono stati quelli di sopra esposti; ho variato questi ultimi secondo quello che mi prefiggevo; cioè di constatare la presenza e distribuzione dei bacilli del carbonchio ovvero di studiare le alterazioni dei neuroni. I bacilli di carbonchio, occupano di preferenza i vasi sanguigni della pia madre

[1] Nella colorazione col metodo di *Gram* combinato con una soluzione di picrocarminio, osservato il preparato con un debole ingrandimento (Obb. AA di *Zeiss* ocul. 3), lo strato molecolare si presenta di colorito rosso vivo, carico, lo strato midollare di colorito ugualmente rosso pallido, più pallido del primo ecc., si vedono ugualmente tinte in rosso la pia madre, le cellule dello strato molecolare del centro midollare.

spinale e quelli linfatici; ve ne sono liberi al disotto della pia madre, tra la superficie libera del midollo e la pia madre e nelle maglie di quest' ultima. Nei vasi essi tengono la analoga disposizione, che nei vasi in generale; cioè nei grossi vasi sono scarsi nel centro, numerosi in vicinanza delle pareti e nello spessore di queste. Pienissima è la vena centrale anteriore del midollo spinale; se ne vedono ugualmente nei vasi sanguigni e linfatici della sostanza bianca e di quella grigia, ma sempre inegualmente distribuiti; sicchè vi sono tratti di vasi che ne sono privi, tratti che ne contengono molti, tratti che sono addirittura trombizzati dai bacilli, conservando i globuli rossi i loro caratteri morfologici; tratti che ne contengono pochi. In generale però come in altri tessuti ed organi, occupano di preferenza i vasi; se ne riscontrano pure ma scarsamente nei sepimenti e nelle maglie della rete nevroglica e raramente nelle cellule nervose. In queste per lo più occupavano la periferia della cellula (Tav. XV, fig. 7 e 8 c.c.).

Fine alterazioni. — Oltre alla iperemia considerevole associata a qualche piccolissimo focolaio emorragico, in cui vedonsi numerosi bacilli carbonchiosi, a volta disposti a gruppi più o meno grossi, vi è dilatazione con raccolta di liquido (lieve idromiela) e isformamento parziale del canale centrale. Le cellule del suo rivestimento, cellule ependimali, sono sensibilmente alterate. Esse sono abbassate con protoplasma sensibilmente granuloso a margini confusi anche fusi tra di loro, con nucleo di vario volume: a volta grosso da riempire tutta la cellula, sformato, a contorni irregolari di apparenza vagamente fibrillare; sovente mancante od accennato direi da una macchietta bleu rossastra vagamente fibrillare; spesso esso racchiude uno o più nucleoli.

In certi punti esse cellule sono anche distrutte e al loro posto si vede un reticolo con dei vacuoli che corrispondono alle cellule distrutte od in via di distruzione. Laonde non si vede un vero rivestimento. In generale poi la metà interna di dette cellule è distrutta e sostituita da una specie di reticolo. Sicchè la superficie libera del rivestimento nei tagli trasversi del midollo spinale, si presenta sotto la forma di un orlo frangiato (Tav. XVII, fig. 25). Sovente in dette cellule, l' alterazione comincia dal nucleo che diviene omogeneo, trasparente, perdendo la sua affinità per i colori

basici. D'onde la ragione, che assai spesso si vedono cellule di esso rivestimento più o meno alterate, granulose senza o con traccie soltanto di nucleo. D'onde ugualmente la caduta in necrobiosi delle dette cellule ependimali, la quale, cominciando per lo più dal nucleo, finisce con la distruzione della cellula.

Le cellule nervose, (cellule radicolari anteriori e posteriori, cellule cordonali anteriori, laterali e posteriori, cellule a cilindrassi breve o di *Golgi*) presentano tutte le analoghe, dico meglio, le identiche alterazioni delle cellule omonime del cervello e del cervelletto; come in questi, parecchie sono perfettamente normali o quasi normali; moltissime sono alterate in vario grado, sino alla completa distruzione. Infatti vi si riscontrano cellule nervose dove le zolle cromatiche, corpuscoli di *Nissl* sono rimpiccioliti, ma perfettamente riconoscibili, con nucleo molto piccolo tinto in azzurro e nucleolo piccolissimo, atrofico, tinto in bleu più carico del nucleo (Tav. XVII, fig. 22 a); cellule tinte in bleu carico dove i corpuscoli di *Nissl* punto riconoscibili, sono sostituiti da un reticolo tinto in azzurro carico con pochissima sostanza acromatica, non nettamente tale, con nucleo e nucleolo non bene distinti, anche essi tinti in bleu carico (Tav. XVII, fig. 22, 2-3); cellule con nucleo vescicolare, ingrandito, sformato, spostato, nucleolo piccolissimo o mancante; cellule addirittura omogeneizzate; cellule rappresentate da un semplice reticolo cromatico diversamente colorato, secondo il metodo usato, con nucleo ora visibile, ora accennato da residui della membrana nucleare; cellule con nucleolo sformato, triangolare, piccolo, ecc.; cellule rappresentate dal solo nucleo più o meno omogeneo, con nucleolo piccolissimo e pochissimo protoplasma circostante (Vedi Tav. XVII, fig. 20, 2, 3, 4, 5, fig. 22, 1); cellule rappresentate da una massa reticolare granulosa, piriforme o rotondeggiante senza nucleo e nucleolo (Tav. XVII, fig. 21 a. b. fig. 26, 27, 3) cellule con vacuoli più o meno grandi (Tav. XV, fig. 9). Insomma presentano alterazioni di cromatolisi di vario grado, in conseguenza di che si distruggono.

Nei tagli trasversi del midollo spinale a qualunque altezza, la rete di sostegno della sostanza bianca si presenta a maglie slargate, spesso comunicanti tra di loro, come gli alveoli nell'enfisema pulmonale, a contenuto perfettamente omogeneo nel senso che nelle

fibre nervose in esse accolte, che rappresentano le guaine di *Schwann*, non sono distinguibili il cilindrasse e la guaina midollare e questa non presenta la disposizione a cerchi concentrici. Queste parti sono perfettamente omogeneizzate e restano completamente estranee a qualunque colorazione. Da dove la difficoltà a distinguere il cilindrasse dalla guaina mielinica. In altri termini vi sono fenomeni di necrobiosi delle fibre nervose. Anche qui, come nel cervello e nel cervelletto, il numero dei nuclei contenuti nella rete di sostegno è considerevolmente aumentato.

Questi nuclei, corpuscoli cellulari presentano caratteri identici a quelli che abbiamo riscontrato e descritto nelle alterazioni fine del cervello e del cervelletto. Essi sono accumulati sotto la pia madre, attorno i vasi, attorno le cellule nervose e non raramente se ne vedono anche penetrati in queste. In quest' ultimo caso ai margini delle cellule nervose si vedono, come delle nicchie occupate dai corpuscoli cellulari. Questi corpuscoli, come ho detto disopra e come credono *Cornil* e *Ranvier* [1], provengono da un lato dalla moltiplicazione delle cellule fisse degli spazii vascolo-congiuntivo e dalle cellule nevrogliche, e da altra parte da emigrazione dei fagociti, e costituiscono una vera infiltrazione cellulare.

Si vede pure ingrossamento delle cellule endoteliali dei vasi con inglobamento di bacilli di carbonchio.

Da quello che ho esposto di sopra risulta quindi chiaro che nella infezione carbonchiosa havvi una vera meningo-mielite degenerativa accompagnata da infiltrazione cellulare, caratterizzata prevalentemente dalle alterazioni ed anche scomparsa dell' elemento nobile (cellule e fibre nervose), come si osserva nelle mieliti infettive e come l' hanno osservato *Enriquez* e *Hallion*, servendosi delle tossine difteriche e *Claude* servendosi delle tossine tetaniche.

Conclusioni.

Riassumendo ora quanto ho detto di sopra, credo potere venire alle seguenti conclusioni:

1. I bacilli del carbonchio inoculati nelle cavie e nei co-

[1] V. Cornil e Ranvier, *Manuel d'Histologie pathologique*. Troisième édition, tome troisième, 1907, pag. 222.

nigli a mezzo di iniezioni ipodermiche, ovvero a mezzo d'innesti a saccoccia, dal punto d'inoculazione si diffondono a tutto il corpo, invadendo tutti gli organi e tessuti, sia solidi, sia liquidi, ed i materiali segregati ed escreati, ad eccezione del tessuto cartilagineo integro (cartilagini ialine) e della bile.

2. Questa diffusione avviene prima e principalmente per i vasi venosi, secondariamente per i vasi linfatici, poi, portando questi il virus al cuore, per i vasi arteriosi.

3. Nei grossi vasi ed anche di mezzano calibro, i bacilli carbonchiosi per lo più sono attaccati all'intima con penetrazione nello spessore delle pareti vasali; mentre nel centro di detti vasi ve ne sono pochissimi, disposti in gruppi, e per tratti niente.

4. Nei vasi causano: arterite, flebite, linfangioite, secondo il vaso, dando luogo frequentemente, prima a disgregazioni, smagliature da necrobiosi e poi a rottura delle pareti vasali d'onde le emorragie sia a focolaio, sia interstiziali.

5. Le alterazioni, che si osservano nei reni (nefrite acuta); che si osservano nel cuore (miocardite acuta parenchimatosa), sono tutte passive, dipendenti da processi regressivi, causate dall'azione comune dei bacilli del carbonchio e dei loro prodotti di ricambio, ovvero prodotti tossici solubili; in altri termini si tratta di nefrite parenchimatosa tossica, di miocardite parenchimatosa acuta tossica, caratterizzata da processi degenerativi dovuti, a mio modo di vedere, a disturbi distrofici, come avviene in tutte le infiammazioni infettive.

6. Nel cervello si notano tutti i dati di una meningo-encefalite acuta, più o meno accentuata, prevalentemente degenerativa, accompagnata spesso da piccoli focolai emorragici oppure emorragie interstiziali.

7. Nelle cellule nervose (neuroni) che sono le prime a risentire la influenza del bacillo del carbonchio e colla massima intensità, hanno luogo processi involutivi regressivi, cromatolisi in tutte le sue varietà e gradi.

8. La cromatolisi, che si osserva nei neuroni del cervello di animali (cavie e conigli) morti di carbonchio, è molto simile a quella che si riscontra in altri processi infettivi (ileo-tifo, difterite, ecc. ecc.), e nei processi di inanizione (legature e compressioni di lunga durata delle arterie, cloro-narcosi, insolazione, ecc.).

9. Le alterazioni prima e la distruzione poi delle cellule nervose sono causate: Dall' azione diretta dei bacilli del carbonchio, vi concorrono inoltre, i prodotti di ricambio dello stesso batterio, che si producono nell' organismo, i leucociti che per la meningo-encefalite carbonchiosa affluiscono numerosi, si aggrappano e penetrano anche nei neuroni; le cellule provenienti dalla proliferazione della nevroglia ovvero delle cellule fisse del connettivo perivascolare, che come i primi accerchiano ed anche erompono nei neuroni.

10. Nel cervelletto, nel midollo spinale, hanno luogo le analoghe, identiche alterazioni del cervello, con dilatazione (nel midollo spinale) e sformamento del canale centrale con accumolo in esso di una piccola quantità di liquido.

Bibliografia

M. Werigo, Developpement du Charbon chez le lapin. (Annales de l'Institut Pasteur, Tome 8, janvier, 1894).

M. Ch. Chamberland. Resultats pratiques des vaccinations contre le Charbon et le Rouget. (Loco cit., pag. 161, 1894).

Hermann Deutschmann, Etude expérimentale sur le charbon symptomatique et ses relations avec l'oedème malin. (Loco citato, pag. 403, 1894).

Sabrases et Colombot, Action de la Bacteridie Charbonneuse sur un Poisson marin, l'Hippocampe. (Loco citato, pag. 696, 1894).

G. Esposito, La neuronofagia. Ricerche istologiche. (Archivio di psichiatria, ecc., il Manicomio, anno XVIII, n. 3; XIX, n. 1, 1903).

Polaillon e Nepveu, Un cas de rage. (Compt. rend. de la Soc. de Biol., pag. 132, 1872).

Kolessnikow, Pathologische veränderungen bei der Wuthkrankheit. (Centralb. f. die med. Wyss., pag. 625, 1876).

Coats, Three cases of hydrophobia. (The Lancet, february, 1877).

Weller, Ueber die Veränderungen des Gehirns und Rückenmarkes bei Lyssa. (Arch. f. Psych., Bd. IX, 1878).

Babes, Studien über die Wuthkrankheit. (Virchow's Arch., 1888).

Babes, Sur certains caractères des lesions histologiques de la rage. (Ann. de l'Inst. Pasteur, pag. 214, 1892).

Germano e Capobianco, Contribution à l'histologie pathologique de la rage. (Ann. de l'Inst. Pasteur, pag. 628, 1895).

TUKE e WOODHEAD, Art Pathologit in Dict. Psych. Med., pag. 904, 1895.

KRAUSS, The nerve elements in health and disease. (Journal of nerv. and ment. disease, january, 1896).

MARINESCO, Pathologie générale de la cellule nerveuse; lesions sécondaires et primitives. (Presse méd., n. 8, 1897).

MARINESCO, Mécanisme de la sénilité et de la mort des cellules nerveuses. (Acc. des Sciences, 23 avril 1900); Evolution de la névroglie à l'état normale et pathologique. (Compte rendu de la Soc. de Biol., 7 juillet 1900); Du role de la névroglie dans l'évolution des inflammations et des tumeurs. (Revue neurol., n. 17, 1900).

ANGLADE, Sur les lesions spinales de la paralysie générale. (Arch. de Neurol., n. 32, 1898).

RISPAL et ANGLADE, Etat des cellules nerveuses chez un épileptique mort en état de mal. (Congrès des méd. alién. et néurol., Angers, 1898).

ANGLADE et POUX, Les cellules des l'écorce grise dans l'éclampsie. (Congrès des alién. et néurol., Marseille, 1899).

ANGLADE, La neuroglie dans la paralysie générale. (Soc. de néurol., 1901).

NISSL, Ueber einige Beziehungen zwischen Nervenzellen erkrankungen und Gliosen Erscheinungen bei verschiedenen Psychosen. (Arch. f. Psych., Bd. XXXII, 1899).

VALENZA, Cambiamenti microscopici delle cellule nervose nella loro attività funzionale. Atti della R. Accademia delle scienze fisiche e matematiche di Napoli, vol. VIII, serie 2, n. 3; Ricerche sulla genesi degli elementi nervosi e nevroglici, ecc. ecc. (Giorn. della Ass. napol. di medici e naturalisti, 1899).

TURNER, Some apparences indicating Phagocytosis observed in the Brains of the insane. (The journal of Mental sciences, 1876).

PUGNAT, De la destruction des cellules nerveuses par les leucocytes chez les animaux agés. (Comp. rend. de la Soc. de Biol., n. 8, 1898).

FRANCA et ATHIAS, Sur le role joué par les leucocytes dans la destruction de la cellule nerveuse. (Compt. rend. de la Soc. de Biol., 1899).

MARINESCO, Mécanisme de la sénilité et de la mort des cellules nerveuses, etc.

LUGARO, Sulla patologia delle cellule dei gangli sensitivi. (Riv. di pat. nerv. e ment., 1900-1901).

DEBUK et DEMOOR, La neuronophagie. (Journal de Neurol., pag. 269, 1900).

CROCQ, Neuronophagie et fagocytose. (Journ. de Neurol., pag. 274, 1900).

A. HOCHE, Experimentelle Beiträge zur Pathologie des Ruckenmarkes. (Arch. f. psych., Bd. XXXII, Hf. 1-3, 1899).

GUIZZETTI, Rammollimento ischemico del midollo. (Riv. Sperim. di freniatria, fasc. 2-3, 1902).

CERLETTI, Contributo sperimentale alla conoscenza dei processi di fagocitosi nella sostanza cerebrale. (Riv. dell' Ist. psich. di Roma, vol. 1, 1901-1902).

DUPRÈ et DEVAUX, Un cas de tumeur cérébrale. (Nouvelle iconographie de la Salpêtrière, 1901).

PIRONE, Sulle neuro-tossine e sulle alterazioni da esse prodotte sul sistema nervoso centrale. (Lo Sperimentale, fasc. II, 1903).

ORR e COWEN, Trattato di psichiatria del Bianchi, p. 1, pag. 98.

KRAPELIN, Psychiatrie, Bd. 11, pag. 179.

F. MARIANI, Intorno ad un caso di aploplessia spinale. (Gazzetta degli Ospedali, Giugno 1906).

LIONTI e BARTOLOTTA, Arch. di Anatomia Patologica e Scienze affini, 1906.

Spiegazione delle figure.

TAVOLA XIV.

FIGURA 1. — Glomerulo di rene di cavia morta di carbonchio dopo 3 giorni dalla infezione. Colorazione col metodo di Gram combinato con una soluzione di picrocarminio, oc. 4 comp., obb. $^1/_{18}$ Zeiss: *a*) Capsula di Bowman; *b*) spazio intercapsulare riempito da essudazione; *c*) bacilli di carbonchio; *d. d. d.*) vasi sanguigni tagliati in trasverso.

FIGURA 2. — Sezione del cuore di una cavia morta di carbonchio. Colorazione come la fig. I. oc. 4 comp. obb. $^1/_{18}$ Zeiss: *a*) fibre muscolari nelle quali è scomparsa la striatura; *b*) bacilli di carbonchio; *c. c.*) focolai emorragici con rottura delle fibre muscolari, emorragie allo stato di infiltrazione tra le fibre muscolari.

FIGURA 3. — *a. a*) fibre muscolari cardiache. Colorazione picrocarminio, oc. 4 comp. obb. $^1/_{18}$ Zeiss: *b*) decoposizione nelle due fibrilla; *c*) nuclei ossia sarcoblasti presentanti un vago reticolo; *d*) leucociti.

FIGURA 4. — Fibre muscolari cardiache. Colorazione col Gram semplice, oc. 4 comp. abb. $^1/_{18}$ Zeiss: *a*) fibre muscolari pallide senza traccie di striatura; *b. b*) bacilli di carbonchio.

Prof. S. Sirena — *Carbonchio e sue alterazioni in taluni organi principali della cavia*

Prof. S. Sirena — *Carbonchio e sue alterazioni in taluni organi principali della cavia*

TAVOLA XV.

FIGURA 1. — Grosso vaso venoso della pia madre, compreso tra due circonvoluzioni, oc. 4 comp. obb. $^1/_{18}$ Zeiss. Colorazione col processo di Gram doppio: 1) superficie del vaso corrispondente all' aracnoide; 2) continuazione del vaso sulla superficie libera della circonvoluzione; 3) porzione del vaso che si immette fra le circonvoluzioni; 4) endotelio vasale; 5) bacilli del carbonchio; 6) globuli rossi; 7) leucociti.

FIGURA 2. — Leucocito diviso: 1) bacilli di carbonchio; 2) globuli sanguigni; 3) nucleo. Oc. 4, comp. obb. $^1/_{18}$ Zeiss.

FIGURA 3. — Colorazione col metodo di Nissl. Oc. 4, obb. $^1/_{13}$ Zeiss: 1) fasci di bacilli di carbonchio visibili nella nevroglia; 2) leucocito entro il quale è penetrato per intero un bacillo di carbonchio; 2') leucocito entro del quale il bacillo carbonchioso non è interamente penetrato.

FIGURA 4. — Colorazione col metodo di Nissl. Ocul. 4, obb. $^1/_{16}$ Koristka: 1) Cellula nervosa con varii vacuoli; 2) nucleolo; 3) bacilli di carbonchio; 4) leucocito penetrato nel corpo cellulare; 5) leucocito con bacillo di carbonchio in via di penetrazione; 6. 6) vacuoli.

FIGURA 5. — Cellula di Purkjnie, metodo di Nissl. Obb. $^1/_{18}$ Zeiss. Ocul. 4 comp.: 1) nucleo; 2) nucleolo; 3) zolle cromatiche avvicinantesi alla forma e volume ordinario; 4) grosso vacuolo con penetrazione di bacilli carbonchiosi.

FIGURA 6. — Taglio di cervello in corrispondenza del lobo frontale sinistro di una cavia morta di carbonchio. Colorazione col metodo di Nissl. Oc. 4 comp., obb. $^1/_{18}$ Zeiss. Eseguita con la camera lucida a livello del tavolo da lavoro: 1) cellula ganglionare con prolungamenti spezzati; 2) cellula ganglionare con cromatolisi del prolungamento; 3) cellula ganglionare con cromatolisi periferica; 4) cellula ganglionare in via di distruzione; 5) leucociti; 6. 6. 6) zolle di sostanza cromatica.

FIGURA 7. — Cellula del corno anteriore destro del midollo spinale di una cavia morta di carbonchio. Colorazione col metodo di Gram combinato con una soluzione di picrocarminio. Oc. 4 comp., obb. $^1/_{18}$ Zeiss: *a*) citoplasma vagamente reticolare nel quale manca il nucleo; *b*) nucleolo; *c. c*) bacilli di carbonchio.

FIGURA 8. — Come nella figura precedente.

FIGURA 9. — Come nella figura precedente: *d*) vacuoli.

TAVOLA XVI.

Figura 10. — Cellula ganglionare del cervello di cavia morta di carbonchio. Colorazione col metodo di Nissl. Ocul. 4 comp., obb. $^1/_{15}$ Koristka. Fatta con la camera lucida di Zeiss, collocando il disegno a livello del tavolo da lavoro: 1) membrana nucleare residuale; 2) protoplasma cellulare con polverizzazione della sostanza cromatica; 3) sostanza acromatica; 4) leucociti; 5) bacilli.

Figura 11. — Grossa cellula nervosa della regione Rolandica. Colorazione col metodo di Nissl., ocul. 4 comp., obb. $^1/_{18}$ Zeiss: 1) sostanza cromatica allo stato di polverizzazione e non uniformemente sparsa; 2) prolungamento protoplasmatico nel quale si vedono dei corpi di Nissl ancora riconoscibili; 3) Nucleo vescicolare finamente granuloso « polveroso »; 4) nucleolo; 5) leucocito; 6) prolungamenti protoplasmatici o dendritici.

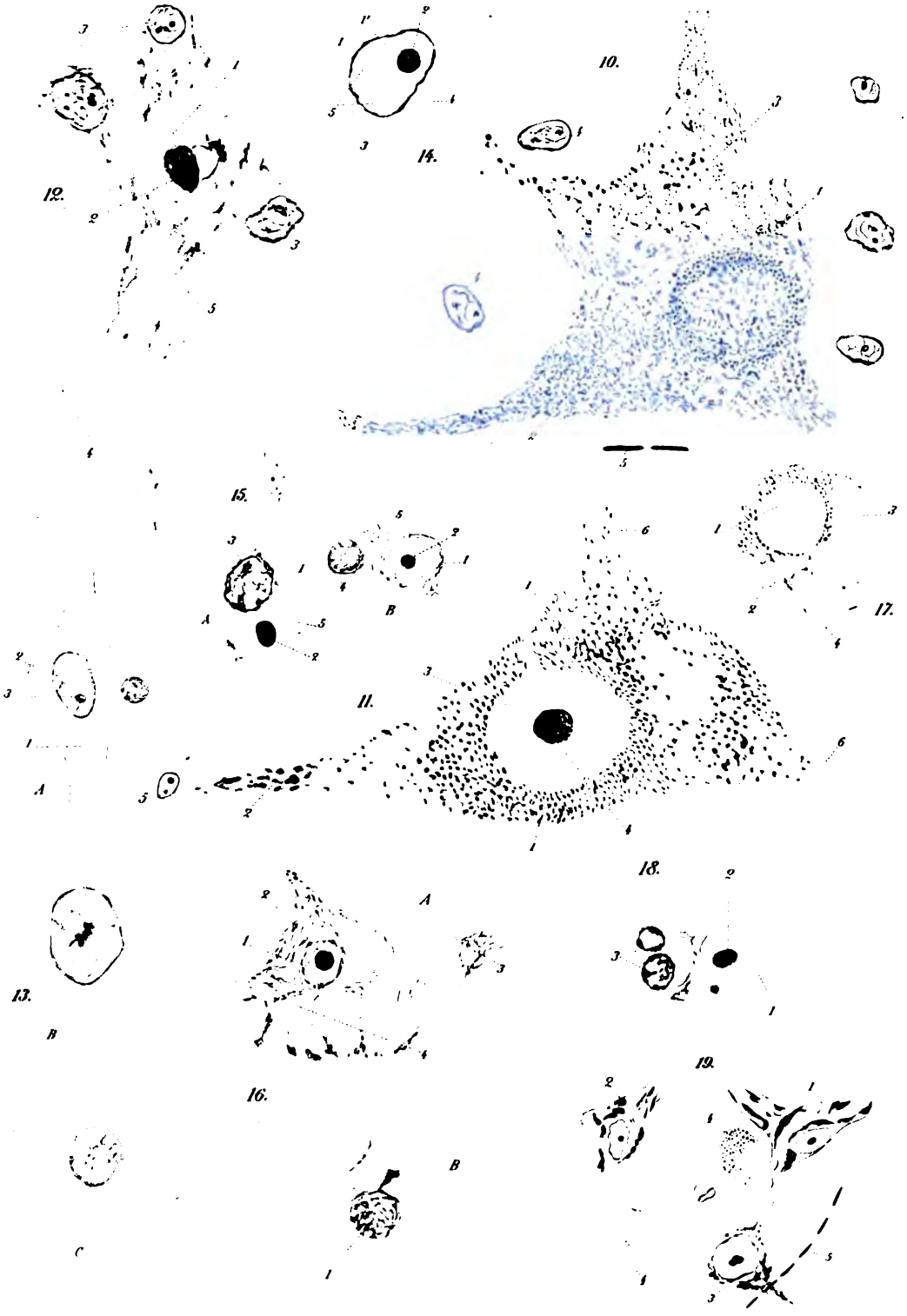
Figura 12. — Grossa cellula della zona Rolandica in cromatolisi. Colorazione col metodo di Nissl. Ocul. 4 comp., obb. $^1/_{18}$ Zeiss: 1) membrana nucleare non più riconoscibile; 2) nucleolo; 3) leucociti addossati ed in parte penetrati nel corpo cellulare; 4) prolungamenti protoplasmatici; 5) zolle cromatiche.

Figura 13. — Colorazione con l' ematossilina ed osina; ocul. 4, obb. $^1/_{15}$. Koristka: A, cellula bipolare con sostanza protoplasmatica omogeneizzata: 1) protoplasma omogeneizzato; 2) nucleo con reticolo; 3) nucleolo; B, cellula con nucleo vescicolare e nucleolo spinoso, dal quale partono sottili filamenti che vanno a terminare alla membrana nucleare; C, cellula come la precedente mancante di nucleolo.

Figura 14. — Cellula piramidale della corteccia cerebrale di cavia, morta di carbonchio; ocul. 4 comp., obb. $^1/_{18}$ Zeiss. Colorazione col metodo di Nissl: 1) membrana nucleare; 1') nucleo; 2) nucleolo; 3) prolungamento protoplasmatico; 4) prolungamento protoplasmatico rotto; 5) vacuoli entro il nucleo.

Figura 15. — Colorazione col metodo di Nissl. Oc. 4, obb. $^1/_{16}$ Koristka: *A*, I, cellula nervosa con quasi completa scomparsa della cromatina; 2) nucleolo; 3) leucocito entrato nel corpo della cellula; 4) prolungamento dentritico; 5) nucleo; *B*, 1) nucleo; 2) nucleolo di cellula nervosa con piccolo avanzo di citoplasmo; 3) prolungamento dendritico; 4) leucocito.

Figura 16. — Colorazione Nissl. Ocul. 4 comp., obb. $^1/_{18}$ Zeiss: *A*, Grossa cellula della regione Rolandica con diversi vacuoli; 1) nucleo;



Prof. S. Sirena — *Carbonchio e sue alterazioni in taluni organi principali della cavia*

2) nucleolo; 3) leucocito su un prolungamento cellulare che pare abbia distrutto; 4) vacuoli; *B*, Grossa cellula della stessa regione con scomparsa quasi completa della sostanza cromatica omogeneizzata; 1) nucleolo sensibilmente ingrossato con scomparsa del nucleo.

FIGURA 17. — Colorazione Nissl. 4 comp., obb. $^1/_{18}$ Zeiss. Cellula gangliare della corteccia cerebrale (lobo frontale) di una cavia morta di carbonchio: 1) nucleo; 2) membrana nucleare; 3) vacuolo; 4) prolungamento protoplasmatico rotto.

FIGURA 18. — Colorazione Nissl. Ocul. 3, obb. $^1/_{15}$ Koristka. Cellula nervosa ridotta ad un semplice reticolo con quasi scomparsa totale della cromatina e rispettivo nucleo: 1) corpo cellulare; 2) nucleolo circondato da un alone trasparente, rappresentante il nucleo; 3) due leucociti addossati alla cellula che in gran parte l' hanno distrutta.

FIGURA 19. — Cellule polimorfe grosse che si vedono alla fine o terminazione della seconda zona grigia o delle cellule piramidali grandi. Ocul. 4, obb. $^1/_{12}$ Zeiss: 1) cellula dove le zolle cromatiche di Nissl sono rigonfiate; 2) cellula dove le suddette zolle sono rimpiccolite, di forma lineare formate di grossi granuli; 3) cellula dove la sostanza cromatica è accumulata all' origine di uno dei prolungamenti e nella quale comincia a vedersi il reticolo; 4. 4) cellule dove il nucleo è scomparso od appena accennato, ridotto ad un ammasso di piccolissime granulazioni sparse su un fondo chiaro; 5) bacilli del carbonchio.

TAVOLA XVII.

FIGURA 20. — 1) Cellula ipercromatica: *a*) nucleo e nucleolo piccolissimi tinti in azzurro; 2) cellula apparentemente triangolare ad un grado avanzato di alterazione con protoplasma quasi scomparso e rappresentato da gruppi di granuli piccolissimi e da filamenti corti *a a*); *b*) nucleo sformato a contorni irregolari; *c*) nucleolo granuloso; 3) cellula irregolarmente fusata, sformata, frangiata ai margini, rotta ai due poli con nucleo rappresentato da un alone omogeneo trasparente; protoplasma disseminato da filamenti corti tinti in bleu, formanti un vago reticolo *b*); nucleo sferico a bordi netti tinto in azzurro *c*); 4) cellula tripolare con due prolungamenti rotti, con reticolo cromatico; *a*) scomparsa parziale della membrana nucleare, la quale è rappresentata da tratti; *b*) protoplasma nucleare reticolare; *c*) nucleo triangolare dagli angoli del

quale partono i filamenti che dànno luogo al reticolo nucleare: 5) cellula il cui protoplasma è rappresentato d' avanzi filamentosi, reticolari, nucleo vescicolare, sformato reticolare; *b*) nucleolo piccolissimo *c*); le predette cellule erano tutte visibili nello stesso campo del microscopio, corno anteriore destro della sostanza grigia, disposte come sono. I tubi nervosi, la nevroglia per maggiore chiarezza non sono stati disegnati.

FIGURA 21. — *a. b.*) Cellule del corno anteriore destro della sostanza grigia del midollo spinale, ridotte ad un semplice reticolo cromatico sparso di granuli piccolissimi tinti in bleu più carico del reticolo senza nucleo e nucleolo: *c, c, c*) catenette: *d*) gruppetti di bacilli carbonchiosi visibili nello stesso campo del microscopio. Colorazione Nissl. Oc. 4. comp. obb. $^1/_{15}$ Koriska.

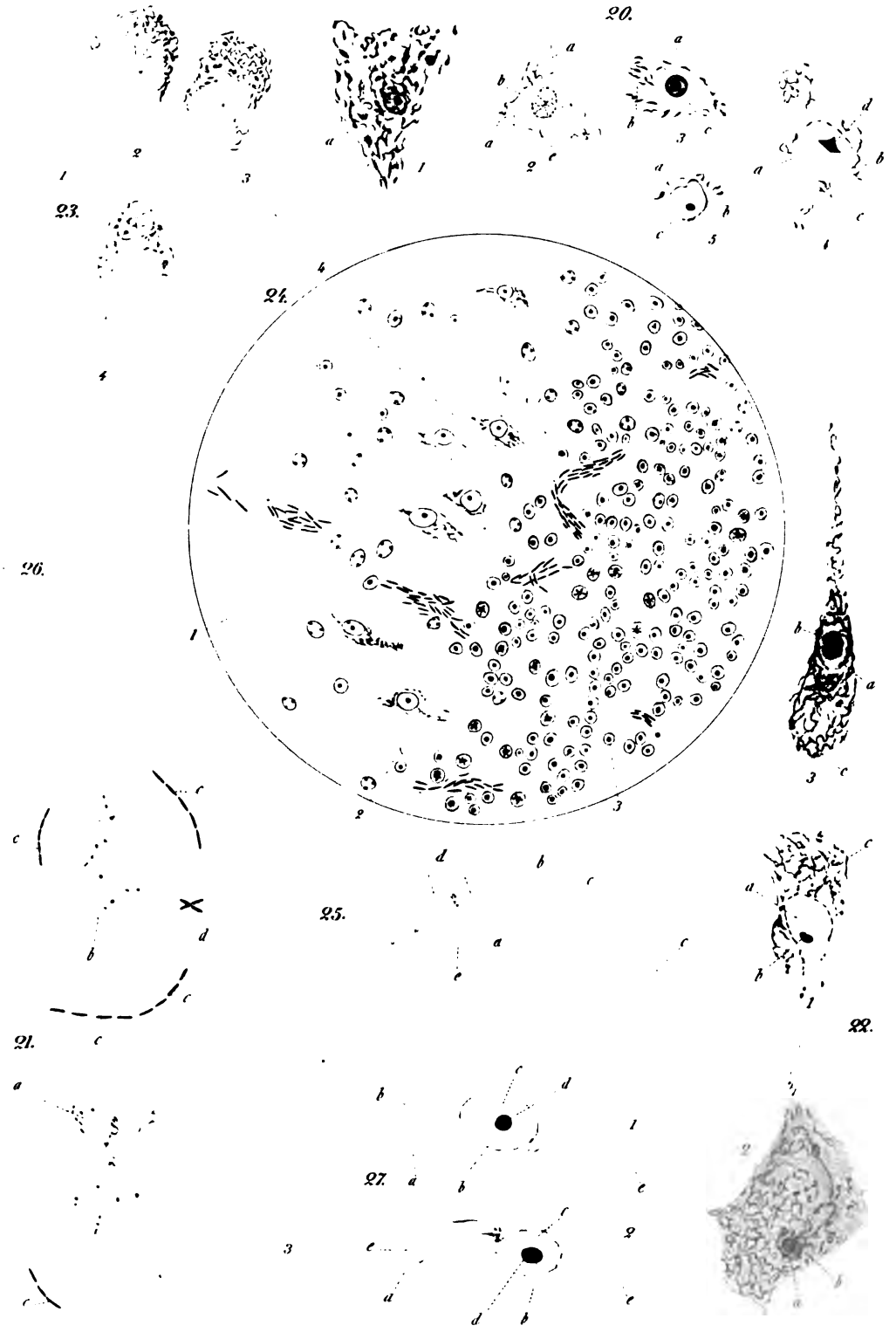
FIGURA 22. — Cellule del corno anteriore destro del midollo spinale di una cavia morta di carbonchio al 3° giorno dalla infezione. Colorazione col metodo di Nissl. Oc. 4, comp. obb. $^1/_{12}$ Zeiss: 1) cellula ridotta ad un semplice reticolo cromatico; *a*) nucleo piriforme spostato, trasparente, presentante un vago reticolo; *b*) nucleolo atrofico; *c*) reticolo cromatico; 2) cellula multipolare con prolungamenti rotti sopraccarica di cromatina e presentante un reticolo confuso; *a*) nucleo confuso con protoplasma presentando la stessa tinta azzurra, spostato; *b*) nucleolo distinguibile per la sua tinta bleu più carica di quella del citoplasma; 3) cellula piramidale quasi uniformemente tinta in bleu carico; *a*) nucleo; *b*) nucleolo; *c*) reticolo.

FIGURA 23. — Cellule del Purkinje: 1. 2) cellule senza nucleo e nucleolo; 3. 4) con un accenno di nucleo senza nucleolo.

FIGURA 24. — Sezione del cervelletto di una cavia morta di carbonchio; co. metodo di Nissl. Oc. 4, comp. obb. $^1/_{12}$ Zeiss: 1) strato molecolare; 2) cellule del Purkinje; 3) strato granuloso; 4) vaso veduto per lungo pieno di bacilli di carbonchio.

FIGURA 25. — Cellule di rivestimento del canale centrale del midollo spinale. Colorazione con il metodo di Nissl ed eosina: *a*) superficie interna o libera di dette cellule; *b*) superficie di impianto; *c*) cellule ependimali col rispettivo nucleo vagamente fibrillare; *d*) cellule senza nucleo; *e*) vacuolo.

FIGURA 26. — Grossa cellula nervosa del corno anteriore destro della sostanza grigia del midollo spinale, mancante di nucleo e nucleolo. Colorazione col metodo di Boccardi. In essa su un fondo rosso più carico alla periferia, nel centro si vede un reticolo incerto tinto in bleu chiaro o violaceo. Oc. 4 obb. $^1/_{15}$ Koristka.



Prof. S. Sirena — *Carbonchio e sue alterazioni in taluni organi principali della cavia*

FIGURA 27. — 1-2). Grosse cellule fusiformi del corno anteriore destro di una cavia morta di carbonchio dopo 3 giorni dalla infezione. Colorazione col metodo di Nissl ed eosina: 1) *a*) reticolo cellulare tinto quasi in totalità in rosso, nel quale soltanto in certi punti e per tratti lo stesso reticolo è tinto in bleu; *b*) membrana nucleare tinta per tratti in rosso, per tratti in bleu chiaro; *c*) nucleo presentante nel suo interno un reticolo tinto in rosso; *d*) nucleolo molto rimpiccolito, atrofico; *e, e*) prolungamento spezzato; 2) *a*) come nella figura precedente con maggiore accentuazione ed estensione del reticolo bleu; *b, c, d, e, e*) come nella cellula precedente; 3) cellula necrobiosata rappresentata da un reticolo tinto in rosso senza nucleo e nucleolo. Noto che nello stesso campo del microscopio notavansi cellule addirittura tinte come le cellule 2 e 3 della fig. 12 della Tavola XVI con una sfumatura rossastra per riflesso del fondo.

LETTERATURA

LUDWIG TÖRÖK. — Spezielle Diagnostik der Hautkrankheiten für praktische Aerzte und Studierende. (Diagnosi speciale delle malattie cutanee per medici pratici e studenti). Wien, Alfred Holder, 1906.

Tutta la Dermatologia, compresi gli esantemi acuti, le dermatosi sifilitiche e l' ulcera venerea, è passata succintamente in rivista dal *Török* in quest' opera geniale, che forma un bel volume di circa 400 pagine, e nella quale l'A. ha inteso di presentare al lettore, tanto le vere e proprie malattie cutanee quanto le alterazioni morbose che non costituiscono delle vere entità nosologiche a sè, illustrandole in quel che hanno di più sostanzialmente caratteristico, perchè siano più facilmente riconosciute dal medico e possibilmente curate.

Ora le nozioni più sicure e meglio adattate a far riconoscere una data specie morbosa cutanea e a farne apprezzare le differenze rispetto ad altre che esteriormente possono rassomigliarvi, non si possono desumere se non dalla valutazione diligente e minuta delle alterazioni anatomo-patologiche che vi corrispondono, e del processo patogenico secondo il quale risultano formate. Ed è appunto questo lo scopo speciale del libro del *Török;* di determinare per ciascuna individualità clinica: 1° quali parti o quali strati dell' organo cutaneo sono affetti; 2° quali alterazioni anatomiche si svolgono in essi; 3° quale è la patogenesi di tali alterazioni, cioè in quali rapporti di successione o di reciproca dipendenza stanno fra di loro, e in quali rapporti si trovano coi singoli organi, o con l' intiero organismo, o con esterne influenze.

Tutte queste nozioni, il cui acquisto rappresenta l'obiettivo principale della Dermatologia moderna, si trovano naturalmente sparse nei più recenti trattati di malattie della pelle; ma ciò non diminuisce punto il merito del *Török*, il quale col suo libro si è prefisso uno

scopo didattico essenzialmente riformista; inquantochè alla Dermatologia *cristallografica* (1) di un tempo vuole sostituito nel modo il più esplicito il *pensiero anatomico* del *Virchow* e direi anche di più, il *pensiero patologico* moderno.

Così in questo libro il *Török* espone in modo sistematico come si deve procedere nelle singole malattie cutanee per determinare la sede e la natura delle alterazioni anatomiche, come può esser esplorata e rivelata la loro patogenesi, e finalmente come le singole malattie cutanee possono essere classificate dal punto di vista anatomo-patologico e patogenetico.

In luogo della gretta morfologia, che per un gran tempo è stata il fondamento di tutta la Dermatologia, al posto di quelle papule, di quelle vescicole, di quelle squame, ecc., che per tanto tempo sono state considerate, a torto, come la parte essenziale delle dermatosi, ovvero come l'unica espressione della loro essenza, espone il *Török* nel suo libro uno studio accurato dei rapporti fra gli aspetti morfologici e il fondamento anatomico, e una precisa determinazione anatomopatologica delle singole alterazioni cutanee. Così noi v' impariamo a valutare colore, lucentezza, forma, stato dei margini, grandezza, figurazione, consistenza, ecc., delle singole alterazioni cutanee come espressione della loro sede e del loro carattere anatomico (disturbi vascolari reattivi, iperemia, essudazione, infiltrazione cellulare, iperplasia, atrofia, emorragia, pigmentazione, depigmentazione, ecc.). Noi vi apprendiamo come le stesse alterazioni anatomiche devono essere considerate nei loro rapporti reciproci e il rapporto con l' intiero decorso della malattia; e infine, nel senso anatomo-genetico, come si deve procedere per ricercare se si tratta ad esempio di una infezione locale dall' esterno, o di una metastasi ematogena da un organo interno, o di una diffusione per le vie linfatiche, considerando, fra gli altri dati, anche l' intiero svolgimento della malattia dal principio alla fine.

Anche la distribuzione della materia e la classificazione delle alterazioni cutanee è fatta dal *Török* in base al concetto anatomico e patogenetico. Ed è qui principalmente che si rivela il lavoro sagace e paziente dell' A.; il quale con molta dottrina, ma anche con grande semplicità e chiarezza, fa apprezzare al lettore per quali contingenze i processi patologici comuni possono diventare caratteristici di singole specie morbose, e per quali loro speciali modalità, o rapporti, siano da valutarsi in ordine alle cause morbigene.

---

(1) Tolgo questa espressione da un discorso di *Polotebnoff*.

I primi capitoli, che trattano dei disturbi vascolari reattivi (reaktive Blutgefässtörungen) sono a questo proposito, i più notevoli e più originali, e la loro lettura riesce interessante ed istruttiva, specialmente in quella parte che tratta del modo di differenziare i disturbi vascolari da cause interne da quelli da cause esterne.

Del resto, tutta l' opera è condotta con la stessa vigile cura in tutte le sue parti, e pertanto, è da considerarsi come un prezioso valore, di cui si arricchisce la letteratura dermatologica, non soltanto per la novità degli intendimenti e del metodo seguiti, ma anche per la chiarezza e per la lucidità dei concetti, e per il modo semplice e piano col quale sono esposti: e finalmente anche per un altro pregio — che parmi non trascurabile — voglio dire per il pregio dello stile, che invoglia alla lettura, e per il quale la lingua tedesca, nella penna del *Török*, acquista una flessibilità tutta speciale che la rende a noi italiani bene accetta e facilmente compresa.

V. Mibelli.

RENDICONTI

DELLE

ADUNANZE DELL' ACCADEMIA MEDICO-FISICA FIORENTINA

Resoconto sommario delle sedute.

Adunanza pubblica del dì 22 Novembre 1906.

Presiede il Prof. BUFALINI, *Vice-Presidente.*

Sono presenti i Soci: AZZURRINI, BANTI, BUFALINI, CACCIA, CAPEI G., CAPEI M., CELONI, CHIARUGI, DEL GRECO E., FRANCIONI, GIUNTOLI, GUIDI, LENZI, LEVI, PURITZ, RADAELI, SALAGHI, STACCHINI.

Salaghi prof. M. — *Designazione razionale delle varie forme di lussazione congenita dell'anca, con avvertenze riguardo alla cura.*

L'O. in base ai dati dell'anatomia normale, non che dell'anatomia patologica e dello studio clinico della lussazione congenita dell'anca, propone che venga abbandonata la divisione ortopedica corrente in lussazioni congenite anteriori e posteriori, e venga invece adottata quella in lussazioni superiori e posteriori o postero-superiori. L'ultima divisione oltre che più razionale e in accordo colla divisione delle lussazioni traumatiche adottata in chirurgia generale, fornisce maggior chiarezza d'idee e favorisce quindi l'unità d'indirizzo tanto necessaria nel giudizio pronostico e nella terapia della lussazione dell'anca.

Rispetto alla terapia, l'O. dà varie importanti e nuove avvertenze basate sullo studio anatomico e relative ai vari tempi della cura incruenta, cioè della contenzione dopo la riduzione col metodo *Paci-Lorenz*. Quanto al 1° tempo, avverte i pericoli di un'abduzione $> 90^\circ$ o abduzione negativa, determinante un'eccessiva distensione del segmento

anteriore della capsula e un'esagerata antiversione del collo. Nel 2° tempo raccomanda una forte rotazione interna dell'anca, di pari passo colla completa estensione e con media abduzione. Nel 3° tempo avverte di diminuire, insieme coll'abduzione, la rotazione interna dell'arto, per evitare il pericolo di una rilussazione.

Rigetta poi, come includente il pericolo di rilussazione posteriore, l'attitudine di scelta preconizzata dal *Calot* pel 1° tempo, cioè 70° di flessione, 70° di abduzione e 0° di rotazione.

L'O. termina col dimostrare l'inutilità di far camminare i malati in 1° tempo, mentre si va così incontro a imminente pericolo di rilussazione superiore: solo in 3° tempo potrà permettersi il cammino, allorchè essendo ugualmente distesi i diversi segmenti della capsula articolare e favorevolmente modificata l'antiversione del collo femorale, sarà quasi nullo il pericolo di rilussazione.

De Marchis dott. F. — *Il valore della prova di Salomon nella diagnosi di carcinoma dello stomaco.*

Tra i numerosi mezzi, che negli ultimi anni sono stati posti in rilievo, per procurare elementi utili alla diagnosi di carcinoma dello stomaco, havvi la prova proposta da *Salomon*. Questi, partendo dalla riflessione della esistenza di un essudato sieroso sulla superficie di un tumore nello stomaco, ritenne possibile, dalla quantità di albumina riversata nello stomaco, trarre una conclusione sullo stato della mucosa gastrica. A questo scopo si devono naturalmente sottrarre dal contenuto dello stomaco altre sorgenti di albumina, e il procedimento della ricerca è perciò il seguente:

L'ammalato riceve, nelle ore antimeridiane, cibo liquido: dalle ore 14 cibo in pari tempo liquido e privo di albumina (brodo, caffè, vino, thè) per facilitare un completo lavaggio dello stomaco, che viene eseguito alle ore 21, con grandi quantità d'acqua, cioè fino à quando il liquido fuoriesce limpido. Al paziente si prescrive di non prendere altro durante la notte. Il mattino seguente si introducono nello stomaco 400 cc. di soluzione fisiologica di cloruro di sodio che viene estratta, di nuovo introdotta e un'altra volta estratta, in modo che il liquido compia il più completamente possibile un lavaggio dell'intera superficie dello stomaco. Il liquido estratto viene allora esaminato per il suo contenuto in azoto col metodo di *Kjeldahl*, e per il suo contenuto in albumina col metodo d'*Esbach*.

Salomon, in base ai risultati delle sue ricerche, ritiene una malattia cronica dello stomaco *sospettabile* di carcinoma, se il liquido di

lavaggio dà ben presto, col reattivo d'*Esbach*, un intorbidamento fioccoso, o se il contenuto in azoto supera 20 mgr. in 100 cc. di liquido di lavaggio, e che, se questo non dà alcuna reazione col reattivo di *Esbach*, pare del tutto inverosimile un processo ulcerativo a carico dello stomaco. Egli fa però rilevare che, probabilmente, anche un intenso catarro gastrico cronico, possa condurre ad una considerevole eliminazione d'albumina sulla superficie dello stomaco, quantunque un tal caso non gli si sia mai presentato.

Sigel, Berent e *Gutmann*, *Mongour*, *Santini*, *Reicher*, *Diez*, ripetendo la ricerca di cui l'O. si occupa, giunsero a risultati non sempre del tutto concordi con quelli di *Salomon*.

L'O. ha avuto occasione di sottoporre a nuova analisi la prova di *Salomon*, in 22 casi di malattie dello stomaco.

Le osservazioni dell' O. stanno a dimostrare che il metodo di *Salomon*, quantunque molto penoso per il malato, clinicamente dà spesso risultati importanti ed utilizzabili, ne' limiti indicati da *Salomon*, purchè si evitino, nella ricerca dell'albumina, le cause di errore, dovute alla eventuale presenza di muco e di nucleo-proteidi nel liquido di lavaggio dello stomaco. E l'O. crede di non andare errato ammettendo che l'esito positivo della prova di *Salomon*, messo in rapporto con gli altri sintomi morbosi, rappresenta un criterio abbastanza attendibile di carcinoma gastrico ulcerato.

La prova di *Salomon*, oltre che per la diagnosi del cancro dello stomaco, può servire a svelarci se in una gastrite cronica esistono erosioni della mucosa, perchè in tal caso si riscontrerà, oltre al muco, una piccola quantità d'albumina.

Potrà la prova di *Salomon*, in casi di gastrosuccorrea, essere criterio sussidiario per stabilire se si tratta di vera malattia del *Reichmann* o di gastrosuccorrea associata ad ulcera dello stomaco.

La prova di *Salomon* potrà, anche in casi di ulcera dello stomaco, indicarci quando questa è passata allo stadio di cicatrizzazione, il che è molto importante, dal momento che bene spesso i nostri mezzi diagnostici su questo punto sono deficienti.

Naturalmente quando si tratta di ricercare la prova di *Salomon* si dovrà accertarsi che nelle coane, nel faringe, nella bocca, non esistano ulcerazioni, o cause capaci di determinare comunque fuoriuscita di sangue, che durante la notte venga deglutito dall' infermo.

La prova di *Salomon* può riuscire positiva in casi, in cui il piloro sia insufficiente, e ne' quali il cibo possa refluire dal duodeno nello stomaco, ma in tal caso l'esame microscopico ci svelerà la presenza

di residui alimentari. Questo stesso fatto si potrà avere nello stomaco a bisaccia, o quando prodotti flogistici delle vicinanze si siano aperti nello stomaco. Tutte queste evenienze però sono estremamente rare, e basterà aver presente la loro possibilità per evitare l'errore.

Radaeli dott. F. — *Sopra un microrganismo coltivato dal midollo osseo in due casi di pemfigo volgare.* (Con presentazione di preparato microscopico e di culture). (Comunicazione preventiva).

Nella clinica dermosifilopatica diretta dal prof. *Pellizzari* ho avuto l'opportunità di studiare in questi ultimi mesi due casi di pemfigo volgare a decorso relativamente acuto perchè tutti e due gli infermi (un giovanetto di 11 anni e un vecchio di 86) sono venuti a morte nel termine di tre mesi circa dall'inizio della malattia.

La forma clinica era indiscutibilmente quella del pemfigo volgare: eruzione monomorfa localizzata nelle sedi di predilezione del pemfigo e rappresentata da bolle che sorgevano sopra cute poco o punto arrossata, mancanza di figurazione, mancanza di prurito. Esisteva in tutti e due i casi febbre leggera a tipo irregolare; la morte è sopravvenuta senza complicanze speciali all'infuori della nefrite, sulla frequenza e sui caratteri clinici ed anatomo-patologici della quale nei malati di pemfigo io ho richiamato l'attenzione nel mio lavoro su « *Pemfigo e Pemfigoidi* » (*Giornale Italiano delle Malattie veneree e della pelle,* anno 1903).

Riservandomi di trattenermi in altra occasione su alcuni dati clinici ed anatomo-patologici, mi limito ora a riferire sopra un reperto bacteriologico fornitomi dai miei due casi.

Il primo malato (C. O., di anni 11) venne a morte il 2 ottobre prossimo passato.

Sul cadavere sezionato in buone condizioni ho fatto tentativi di cultura dal sangue del cuore e dal midollo osseo. I tubi seminati col sangue del cuore rimasero sterili: dal midollo osseo si sviluppò invece insieme ad un cocco e ad un bacillo resistenti al Gram non patogeni, dei quali abbandonai presto lo studio, un microrganismo del quale indicherò tra poco i caratteri morfologici, culturali e biologici.

Il secondo caso (V. A., di anni 86) venne a morte il 31 ottobre prossimo passato.

Quantunque l'autopsia fosse praticata sollecitamente, il cadavere presentava segni di putrefazione incipiente. Furono ripetuti i tentativi di cultura e tanto dal sangue del cuore come dal midollo osseo si ottenne lo sviluppo di un microrganismo identico a quello sul quale

avevo fermato la mia attenzione nel caso precedente. Nel midollo osseo questo microrganismo è stato trovato solo; dal sangue del cuore invece si sono sviluppati contemporaneamente un cocco resistente al Gram ed un bacillo formante lunghi filamenti pure resistente al Gram che non mi sono curato di identificare.

Ecco ora brevemente i caratteri che finora ho potuto riscontrare nel microrganismo che è oggetto della mia comunicazione.

Si tratta di un bacillo mobile della lunghezza di μ. 1,5 a 2 avente estremità ingrossate ed arrotondate in modo da dare qualche volta l' impressione di un diplococco.

Questa forma è più evidente nei preparati fatti con liquido raccolto dagli animali inoculati o con culture in brodo : nei preparati fatti da culture su terreni solidi il microrganismo appare più sottile: sono meno evidenti gli ingrossamenti delle estremità.

Il microrganismo si osserva di solito isolato o riunito in brevissimi filamenti di 2 o al massimo di 3 individui : non ho mai osservato lunghe catene. La forma del microrganismo si mantiene, salve le piccole differenze sopra notate, molto costante nei diversi terreni e nei diversi periodi di sviluppo.

Il bacillo non resiste al Gram.

Io l' ho coltivato nei seguenti terreni : brodo, agar semplice, agar glicerinato, agar glucosato, agar e siero, gelatina, latte, patata acida.

La temperatura ottima per lo sviluppo è tra 30-35 gradi : il microrganismo si sviluppa però anche a temperatura notevolmente più bassa (12°-18°).

Lo sviluppo avviene tanto in presenza come in assenza di ossigeno : si tratta quindi di un anaerobio facoltativo.

I caratteri culturali sono i seguenti : il brodo si intordida rapidamente (nel termostato dopo 7-8 ore) e diffusamente; è tarda e scarsa la formazione di un precipitato. Le culture in brodo danno un odore speciale che si può avvicinare a quello della colla bruciata. La reazione del brodo è fortemente alcalina. Nella piastre di agar si vedono dopo 24 ore delle colonie bianche della grossezza di un piccolo capo di spillo ; aumentando di volume, alcune di queste colonie si attorniano di un alone più chiaro, come sfumato. Nei tubi di agar le colonie hanno gli stessi caratteri ; facilissimamente però accade, specialmente se il tarreno è un po' umido, che le colonie confluiscano a formare una patina di color bianco sporco. Nelle piastre di gelatina si vedono dopo 48 ore dei piccoli punti bianchicci circondati da un piccolo solco in corrispondenza del quale è incominciata la fusione della gelatina. Al microscopio

le colonie appaiono granulose con una porzione più densa nella parte centrale, rotondeggianti, a contorni regolari. Non si vedono nè in questo momento nè nello sviluppo ulteriore ramificazioni che partano dalla periferia della colonia. Dopo 72 ore la fusione della gelatina è molto avanzata. Nei tubi di gelatina la fusione avviene in superficie senza formazione di imbuto: il terreno fluidificato ha reazione fortemente alcalina.

Seminando per strisciamento su agar glucosato si ha sviluppo abbondantissimo di gas. Sviluppo di gas, quantunque meno abbondante, si può constatare anche seminando per infissione in profondità tanto in agar semplice come in gelatina.

Il latte coagula. Non ho mai constatato formazione di pigmento e nei tubi di brodo esaminati non ho constatato la reazione dell'indolo.

Ho studiato finora le propietà biologiche del microrganismo su 8 conigli, 3 cavie, 2 topi, 1 piccione, inoculando culture in brobo di 2–4 giorni in qualità diversa da cc. 1 $^1/_2$ a poche goccie.

I conigli sono stati inoculati alcuni sotto cute, altri per via endovenosa. Tutti sono morti: i primi sette in un periodo di tempo che va da 18 a 36 ore, l'ottavo (che era stato inoculato sotto cute con una cultura ripetutamente trapiantata) dopo 6 giorni.

Delle cavie 2 sono state inoculate sotto cute ed hanno presentato soltanto una reazione locale; una inoculata nel peritoneo è morta dopo 18 ore. I due topi inoculati sotto cute sono morti in 12-18 ore. Nel piccione inoculato il 9 corr. si è avuto nei primi giorni dopo l'inoculazione una intensa reazione in corrispondenza del muscolo pettorale sede della inoculazione; i fenomeni locali sono diminuiti in seguito, ma l'animale è notevolmente deperito. (Aggiungo sulle bozze che l'animale è morto il 1° dicembre: le culture hanno dimostrato la presenza del microrganismo soltanto nel punto della inoculazione).

All'autopsia degli animali morti si è trovato edema intenso senza formazione di ascesso nel punto di inoculazione, iperemia dei polmoni, versamento nel pericardio, emorragie sotto-pleuriche, iperemia spiccata dei reni. Non si è mai constatato ingrossamento di milza. Non ho ancora eseguito gli esami microscopici sui pezzi di organi raccolti nelle diverse autopsie. Le culture fatte dal punto di inoculazione, dal sangue del cuore, dal fegato, dalla milza, dai reni, dal midollo osseo hanno dato sempre lo sviluppo del microrganismo inoculato. Soltanto nell'ultimo coniglio inoculato che aveva vissuto sei giorni dopo l'innesto, sono rimasti sterili i tubi seminati col sangue del cuore mentre si è avuto lo sviluppo del microrganismo dal punto della inoculazione e dalla milza.

Facendo questa comunicazione alla Accademia io non ho avuto altro scopo che di esporre i fatti che ho osservato perchè chi ne avesse l' opportunità possa ripetere le ricerche da me eseguite. Il fatto che il microrganismo da me coltivato non è uno dei microrganismi che si trovano comunemente negli esami bacteriologici sul cadavere, il fatto di averlo trovato in due casi e di averlo trovato nel midollo osseo che, come si sa, è l' organo che anche nel cadavere resta più facilmente immune da inquinamenti, mi pare che giustifichi qualche nuova ricerca.

Con ciò io non intendo assolutamente di dare per ora alcuna importanza al batterio da me studiato in rapporto alla malattia dalla quale erano affetti i miei ammalati. Si tratta di culture fatte sul cadavere e per di più sul cadavere di individui che avevano larghe abrasioni cutanee le quali dovevano rendere facile la penetrazione in circolo di germi provenienti dall' esterno.

Devo anche aggiungere che avendo tentato la prova della agglutinazione col sangue del secondo infermo sulle culture ottenute dal primo caso e col sangue di una ammalata di pemfigo che è attualmente degente in Clinica, non ho avuto alcun risultato positivo.

Prima di terminare devo ringraziare il prof. *Banti* ed il suo aiuto dott. *Picchi* che mi sono stati larghi di consigli in queste ricerche.

Il Vice-Segretario degli Atti
L. Lenzi.

Adunanza pubblica del dì 29 Novembre 1906.

Presiede il Prof. G. CHIARUGI, *Consigliere*.

Sono presenti i Soci: Azzurrini, Banti, Bloch, Burci, Caccia, Chiarugi, Daddi, Del Greco G., Francioni, Giuntoli, Grazzi, Lenzi, Marchetti O., Picchi, Pieraccini, Pieragnoli, Radaeli, Stacchini, Stori.

Picchi dott. Luigi. — *Le embolie della polmonare negli operati di ernia osservate nell' Istituto di Anatomia Patologica di Firenze.*

L'O. rammentando che altre volte questo argomento è venuto in discussione nel seno dell'Accademia Medico-Fisica, accenna all' impor-

tanza grandissima del medesimo, sia dal lato anatomo-patologico che dal chirurgico. L' importanza nel primo caso dipende dal fatto di trovarsi di fronte ad un accidente morboso del quale non è ben chiara l' etiologia; dal lato chirurgico poi l' importanza è forse anche maggiore perchè pare che si faccia un addebito alla Scuola Fiorentina per questi insuccessi nelle operazioni di ernia.

Fa una breve storia delle conoscenze su l' embolia polmonare negli operati d' ernia, risalendo alla prima pubblicazione dell' argomento fatta nel 1897 dal prof. *Banti* ed accennando alle poche pubblicazioni successive, ultima quella del dott. *Tarantino*, venuta alla luce proprio da tre giorni nella parte pratica del Policlinico e che riferisce studi sperimentali in proposito.

Presenta i pezzi anatomici di un caso da lui osservato nella scorsa settimana, e illustrandoli, fa notare alcuni fatti che in questo caso si sono presentati degni di speciale interesse e cioè, il breve tempo trascorso fra l' operazione e la morte, 3 giorni, che risulta il più breve di tutti quelli finora conosciuti, il tempo relativamente lungo interposto fra il primo accenno del male e la morte, circa 10 ore, che ha permesso il prodursi di un principio di stravaso sanguigno negli alveoli della zona polmonare irrorata dal primo ramo polmonare occluso, e infine la presenza di un residuo di trombo nella vena epigastrica corrispondente al punto dell'operazione, presenza verificata dall'A. per la prima volta avendo sempre riscontrato integro il campo operatorio negli altri casi.

Coglie occasione da questo per illustrare brevemente i casi raccolti nell' Istituto, casi che in massima parte ha potuto sezionare personalmente e che ammontano a 17 (14 inguinali, 3 crurali) su di un numero complessivo di 4450 necroscopie segnate a protocollo dal novembre 1895 ad oggi.

Riferisce i dati relativi all' età dei malati notando che i più sono oltre i 50 e sotto i 70 anni; quelli relativi al giorno della morte rispetto all' operazione che si aggira da un minimo di 3 giorni per giungere ad un massimo di 12, con frequenza maggiore in 7ª ed in 9ª giornata in relazione forse con l' alzarsi per la prima volta dell' operato o con qualche atto simile.

Riferisce poi, per dimostrare l' importanza che ha l' operazione dell' ernia, come causa determinante della morte per embolia della polmonare, che nello stesso periodo di tempo ha potuto raccogliere dallo spoglio dei verbali di autopsia 21 casi di morte improvvisa, per embolia delle polmonari proveniente da altre svariatissime forme di trombosi venose.

Venendo poi a parlare della frequenza con la quale questo esito si manifesta nelle operazioni di ernia, cita la statistica delle operazioni del compianto prof. *Colzi* resa nota dal dott. *Stori* nel Congresso della Società di Chirurgia di Roma nel 1900, che porta 3 morti per embolia su 2236 operati e una che gli è stata gentilmente inviata dal dott. *Bastianelli* direttore dello Spedale Alberti di S. Giovanni Valdarno, che su 864 operazioni ha avuto 2 casi, uno in operato di ernia inguinale e uno di ernia crurale nei quali la necroscopia ha confermata la diagnosi ed anzi in uno ha dimostrata la partenza dell' embolo da un trombo esistente dal lato opposto all' operato, come appunto era stato osservato in uno dei 17 da lui raccolti e comunicato a questa Accademia dal prof. *Banti*.

Esposte così le notizie statistiche passa brevemente a discutere l' etiologia di questo purtroppo non rarissimo accidente terminale degli operati d' ernia: ritiene prima di tutto ormai provata la ipotesi della causa predisponente emessa dal prof. *Banti* fino dal 1897 e consistente precisamente in una flebo-sclerosi preesistente alla operazione: affezione presente in tutti i casi osservati nell' Istituto dal '97 ad oggi e presente in grado avanzato anche in un caso che per l' età giovanile, 27 anni, pareva potesse esserne immune, ritiene non più sostenibile l' ipotesi che la causa determinante consistesse sempre in traumi che l'atto operatorio potesse portare nelle pareti vasali perchè contro questa stanno due casi di partenza dell' embolo dal lato opposto all' operato; piuttosto crede di poter accennare all' ipotesi che la causa determinante in questi individui così fortemente predisposti possa ritrovarsi nella fasciatura coadiuvata dalla rallentata circolazione per la condizione stessa di operati. L' ipotesi del dott. *Tarantino* della partenza sempre dell' embolo da un trombo propagato per la lesione dell' epigastrica ferita nella non scrupolosa tecnica operatoria cade da sè sia per la presenza fra questi casi di operati di ernia crurale, sia per i due casi con partenza dell' embolo dal lato opposto a quello operato.

Buroi. Il dott. *Tarantino* con una mossa alquanto audace chiama in causa la scuola chirurgica fiorentina, facendola responsabile delle morti per embolia polmonare avvenute in alcuni operati di cura radicale di ernia, accusandola, nientemeno, di renderle possibili per non praticare esattamente il processo *Bassini*. L' affermazione è ingiusta quanto è azzardata, nè il trattare, come noi facciamo, la *fascia trasversalis* in quel modo che ci sembra più opportuno nei singoli casi, permette l' accusa che da questo dott. *Tarantino* ci viene mossa. Le osservazioni del *Picchi* distruggono la insinuazione infondata, e dice

infondata anche perchè si basa sopra esperimenti, che, trascurando condizioni eziologiche importantissime, non potevano dare la soluzione del problema. Bene hanno ritenuto il *Banti* ed il *Picchi* dando importanza alla flebosclerosi preesistente per il prodursi del grave accidente embolico. Lo studio anatomo-patologico accurato e coscenzioso vale molto più di qualunque tentativo sperimentale preconcettuale e praticato in condizioni ben diverse da quelle reali.

Per questo le osservazioni comunicateci dal *Picchi* hanno molta importanza e più l'avranno (e spero che ciò sia) se spingeranno i chirurghi a comunicare con franchezza analoghi casi, che se furono disgraziati non sono per questo meno istruttivi.

Credo che la causa determinante il distacco dell'embolo non sia da ricercarsi nella sfasciatura ma nei movimenti del malato, infatti la morte avviene quando il malato comincia a muoversi con più libertà.

Stori. È poco disposto ad accettare l'importanza della fasciatura nella produzione del trombo.

Domanda poi come spiegare la relativa frequenza delle embolie nelle operazioni d'ernia e la mancanza nelle operazioni sulle ghiandole della regione inguino-crurale.

Banti. Distingue nella patogenesi della trombosi femorale negli operati di ernia due momenti, il predisponente e l'occasionale: il primo rappresentato dalla flebosclerosi, sulla cui importanza e costanza crede non sia più possibile discussione: sul secondo non può pronunziarsi con sicurezza.

Ammise sul principio che esso fosse rappresentato da qualche lesione, anche minima, di natura traumatica e non infettiva, verificatasi nelle vene durante l'operazione, ma dovè ricredersi nel gennaio del corrente anno quando la sezione del tranviere dimostrò la partenza dell'embolo dal lato opposto a quello operato. È cosa certa che l'operazione dell'ernia, assai più di qualunque altra cagione agisce come causa occasionale nella determinazione della trombosi venosa, ma con qual meccanismo esplichi questa azione è quanto egli non può dire: ha anche pensato se forse in individui predisposti non bastasse la sola degenza prolungata in letto per facilitare la trombosi, ma per per questo occorrerebbero altri esempi in individui non erniosi.

Circa la mancanza delle trombosi e delle embolie negli operati di ghiandole come accennava lo *Stori*, crede debba attribuirsi all'età giovanile dei medesimi e perciò alla mancanza della causa predisponente, cioè della flebosclerosi.

Burci. Può citare esempî di trombosi in individui non operati di ernia forse dovute alla degenza in letto e precisamente in operati agli arti superiori, mammella ecc., nei quali queste forme venose si manifestano al polpaccio senza febbre e che possono venire attribuite al decubito.

Stori. Contro l' affermazione del *Tarantino* che attribuisce alla lesione dell' epigastrica la causa delle trombosi, sta la relativa rarità di questi casi di fronte alla relativa frequenza delle legature di questo vaso nelle operazioni di ernia inguinale diretta, nelle quali si pratica quasi di regola.

Picchi. Che la causa determinante della trombosi negli individui affetti da flebo-sclerosi e perciò predisposti debba ricercarsi in qualche cosa di differente dalla pura manualità operatoria, lo crede abbastanza dimostrato dai due fatti da lui citati di trombosi del lato opposto: che la sola degenza in letto possa bastare possono dimostrarlo anche alcuni dei 21 casi da lui raccolti di embolie derivanti non da operazioni di ernia e più specialmente alcune laparotomizzate nelle quali è stata trovata la sclerosi venosa. Circa la mancanza delle trombosi negli operati per ghiandole all' inguine crede egli pure, col prof. *Banti*, che debba essere invocata l' età giovanile nella quale generalmente vengono praticate queste operazioni.

Il Vice Segretario degli Atti
L. Lenzi.

Adunanza pubblica del dì 6 Dicembre 1906.

Presiede il Prof. G. BUFALINI, *Vice-Presidente.*

Sono presenti i Soci: Azzurrini, Banti, Bessone, Bufalini, Burci, Capei G., Chiarugi, Corsini, Daddi, Del Greco E., Foà, Giuntoli, Guidi, Luisada, Marcacci, Picchi, Pieraccini, Pieragnoli, Salaghi, Stori, Tanzi.

Salaghi Prof. M. — *Contributo alla cura del piede torto paralitico dei bambini.*

Dopo esposte le ragioni e i principii che devono regolare la cura del piede torto paralitico, l' O. rileva la necessità dell' intervento or-

topedico cruento, quando la cura incruenta si dimostri inefficace. In forme non gravi di piede torto da paralisi infantile, come il varo-equino e cavo per paresi dei muscoli della loggia antero-esterna della gamba, si può colla sezione del tendine di Achille e l'accurata sezione a cielo aperto dell'aponeurosi plantare (associata occorrendo al taglio del tendine del flessor lungo dell'alluce), correggere con successo completo i due elementi che costituiscono la deformità, la viziata attitudine del piede e l'anormale incavo della volta plantare. Il risultato si rende stabile per le migliorate condizioni di funzione degli estensori e pronatori del piede.

Ma trattandosi di giovani soggetti nei quali è meno facile l'educazione dei movimenti, è prudente garantirsi coll'uso fino all'età di 9-10 anni di una scarpa o meglio di un sandalo molto ridotto collegato con due tutori laterali che arrivano fin sotto al ginocchio.

È poi molto importante una giusta contenzione nell'apparecchio ingessato che si applica subito dopo l'operazione. Mentre nel varo-equino congenito si fissa il piede con una più o meno notevole ipercorrezione, nella varietà di piede torto paralitico qui specialmente contemplata si dovrà imprimere al piede soltanto un lieve grado d'ipercorrezione, portandolo poco al di là dell'angolo retto. Diversamente si svilupperebbe la deformità opposta, cioè un piede tale che dal punto di vista funzionale è causa di notevole disturbo.

Con tali criterii l'O. ha nel corso di quest'anno operato due casi tipici. Si tratta di due belle bambine, l'una di 7, l'altra di 9 anni (di cui l'ultima vien presentata all'Accademia), affette da varo-equino e cavo notevole unilaterale. La paralisi risaliva all'età di 2 anni.

La sezione del tendine di Achille e del lungo flessore dell'alluce, col taglio esteso aperto dell'aponeurosi plantare, dettero in ambedue i casi un risultato veramente ideale. Le malate che prima dell'operazione camminavano con fatica poggiando sul margine esterno del piede e soffrivano dall'eccessiva pressione sulle teste dei metatarsi, camminano ora speditamente posando l'intera pianta, e sono ora in grado di eseguire la flessione dorsale attiva del piede.

Biagi prof. Nello. — *Dell' asportazione di un raro tumore delle pareti addominali con diffusione endoperitoneale e gravi lesioni intestinali.*

Trattavasi di un giovane soggetto di 6 anni e mezzo. Nell'anamnesi nulla di interessante: dal lato ereditario uno zio materno morto per tubercolosi. L'infermo ebbe in passato disturbi a carico della minzione periodici, consistenti in un senso di bruciore nell'atto stesso

di mingere, e stimolo frequente ad orinare. Due mesi or sono accusò forti dolori al basso ventre, che scomparvero dietro l'amministrazione d'un purgante per ripetersi dopo sei giorni, senza che però nessuno della famiglia se ne preoccupasse. Cinque giorni addietro fu ripreso da forti dolori tanto che alla sera dovè essere posto in letto per tempo ed allora solo i genitori si accorsero che l'addome era di molto aumentato di volume. E tale gonfiore andò di mano in mano crescendo rapidamente, con coprostasi assoluta tanto che, trascorsi tre giorni, il bambino fu ricoverato nell'Ospedale Meyer il 26 novembre 1906.

All'atto dell'osservazione si notava uno stato generale buono; il bambino ben nutrito, il sensorio normale, il polso frequente ma buono, temperatura normale; lingua umida, ma rivestita da lieve patina biancastra. L'addome era di molto aumentato di volume *in toto* equabilmente, con tracce di smagliature recenti; alla palpazione si notava liquido libero nel cavo peritoneale ed una tumefazione situata profondamente, dietro la parete muscolare, come si poteva rilevare facendo contrarre i muscoli retti addominali, grande quanto una testa di feto non a termine, situata in corrispondenza della medietà dell'addome che si iniziava ad un dito trasverso sotto l'ombelico e si portava in basso, con un massimo di espansione a sinistra, impiantandosi con un largo peduncolo immediatamente dietro al pube. Detta tumefazione aveva una forma sferoidale alquanto allungata nel diametro longitudinale, una superficie leggermente bozzuta, una consistenza duro-elastica: era spostabile nel diametro trasversale, più fissa in basso verso il pube, e mostrava di non avere rapporti con l'ombelico.

Alla percussione si aveva una zona di ottusità assoluta in tutto l'ambito di essa. Nulla si rilevava nè coll'esplorazione rettale, nè coll'esplorazione vescicale.

Esaminato l'infermo al mattino del giorno seguente si trovava la tumefazione addominale ancora aumentata, tanto che il tumore osservato al primo esame era meno percettibile. Il bambino pure essendo in uno stato generale discreto, era alquanto più depresso, il polso più debole, persistevano i fatti di occlusione. Temperatura normale. Urine normali.

Dato il quadro sintomatico si poteva facilmente escludere qualunque processo acuto della cavità peritoneale: una raccolta circoscritta, una diverticolite, a cui si sarebbe potuto pensare, data la posizione mediana dell'intumescenza, eran facilmente escludibili per la delimitazione perfetta, per la spostabilità, per l'assenza di fatti gene-

rali; si poteva pensare ad una forma neoplastica che primitiva del cavo peritoneale avesse preso rapporti colle pareti addominali. Escludevo un tumore dell' omento che torto sul peduncolo o flogosato avesse presi rapporti colla parete addominale, per la mobilità relativamente limitata nel caso nostro, per l' ottusità completa in tutto l' ambito della tumefazione e perchè difficilmente un tumore omentale che si fosse fissato avrebbe potuto prendere così larghi rapporti dietro il pube da simulare una vera base d' impianto. L' ottusità completa in tutto l' ambito della tumefazione mi facevano pure escludere qualunque tumore esordito nelle pagine del mesenterio, o da residui embrionali del diverticolo di *Meckel*; e questo criterio associato alla mancanza di ogni sintomo patognomonico mi facevano escludere del pari una di quelle forme tubercolari del peritoneo fibrocaseose, con apparenze neoplastiche. La lesione quindi doveva a mio parere localizzarsi nelle pareti, da qui secondariamente l' invasione peritoneale.

E data l' età del soggetto e l' ubicazione profonda era facile il pensare ad un nesso patogenetico con la persistenza non infrequente di rudimenti embrionali. Qualunque processo, imputabile a residui del dotto onfalo mesenterico doveva andare escluso per i rapporti della tumefazione nel caso nostro: lesioni di quel genere hanno una localizzazione periombelicale, ed è difficile il pensare che un tumore di qualsivoglia natura originatosi dal dotto onfalo mesenterico si diriga in basso fin dietro al pube: oltre di che nel caso nostro mancava ogni rapporto coll' ombelico. Era più naturale, data la positura del tumore, pensare ad un altr' organo della vita embrionaria, all' uraco. Però non doveva certo trattarsi nel caso nostro di un processo flogistico; mancava qualunque nota di flogosi, aggiungi poi che tali processi non hanno alcuna tendenza a diffondersi verso il peritoneo, che si inspessisce notevolmente, ma si estrinsecano prevalentemente nei dintorni dell' ombelico. Si poteva pensare ad una formazione cistica da ritenzione o dermoide, che svoltasi subdolamente verso il cavo peritoneale, spingendo avanti a sè il foglietto peritoneale parietale fino a foggiarsi una specie di meso, ad un dato momento, sopravvenuti fatti di torsione o di flogosi, avesse per compressione dato origine all' occlusione e all' ascite: questa ipotesi poteva essere verosimile, ma è raro un andamento siffatto in tali formazioni cistiche, che non han tendenza a svolgersi endoperitonealmente; la consistenza dura elastica, la superficie ineguale, il rapido stabilirsi di un' ascite imponente facevano più facilmente pensare ad un neoplasma maligno di natura sarcomatosa che, originatosi da resti embrionali dell' uraco e sviluppa-

tosi come tumore parietale, ad un dato momento avesse invaso il cavo peritoneale.

E questa appunto fu la opinione da me espressa nella discussione diagnostica che io ebbi a fare sul caso prima dell'atto operativo, ero confermato in questa anche da quei disturbi della minzione di cui si trovava traccia nei ricordi anamnestici.

Si interviene con taglio mediano sotto ombelicale: incisa la linea alba, subito dietro si capita su un tessuto argentino, bianco-perlaceo splendente, fragilissimo, da cui le aponevrosi si lasciano facilmente distaccare, che ha solo lassi rapporti coll'ombellico; questo tessuto di neoformazione occupante lo spazio properitoneale, coinvolge buon tratto del peritoneo medialmente e si continua in basso dietro il pube, circondando la parete vescicale nelle sue sezioni postero-laterali e superiori, e inglobandone tutta la cupola per guisa che la vescica è come risucchiata dalla tumefazione e si trova col suo fondo alla metà fra il pube e l'ombelico. Rivolgendomi là ove il peritoneo è libero, in alto io lo apro e libero tutta l'estremità del tumore; proseguo nella resezione del peritoneo lungo questo, ho così la percezione esatta del tumore stesso grande più di un pugno d' adulto friabilissimo, in alcuni punti di aspetto e consistenza gelatinosa, che dallo spazio properitoneale distrutto il peritoneo, ha avuto la sua evoluzione massima verso la cavità: l'omento è aderente posteriormente ed in alto, e preso in gran parte, ed io lo reseco; in tal guisa mi è possibile di poter portare il tumore fuori della ferita, un' ansa intestinale è aderente e schiacciata dal tumore; delicatamente io riesco a liberarnela, il che non è difficile per la lassità dei rapporti.

La parete liberata è sottile velamentosa e in più punti presa dal neoplasma, io mi decido ad una resezione, che faccio rapidamente, asportando un triangolo di mesenterio in cui erano ghiandole prese dal neoplasma. Abbatto la tumefazione in basso e a colpi di forbice la libero dalla vescica che è invasa fin quasi alla mucosa.

Data la enorme distensione delle pareti per l'ascite, mi fu facile affrontare i margini della ferita peritoneale, non ostante la vasta resezione del peritoneo; in basso, lasciai aperto un certo tratto per dove feci affiorare due tamponi di garza di cui uno superiore si dirigeva verso il punto d'anastomosi intestinale, la quale benchè fatta con triplice piano mi dava poco affidamento per lo spessore velamentoso delle pareti e la fragilità loro; l'altro inferiore pescava nel *Douglas*. Con due punti che fissavano il peritoneo in basso del piano muscolo-aponeurotico, io traperitonealizzai completamente la cupola vescicale da cui

avevo disseccato il neoplasma ed in cui si era prodotta un'asola, che io avevo ricucito con duplice piano.

Il decorso post-operativo fu dei migliori: superata la prostrazione dei primi momenti, subito dopo l'operazione, il bambino cominciò a nutrirsi, in terza giornata emise feci formate, e tutto procedeva bene e faceva fare un buon prognostico operativo, se non per l'avvenire — a me non erano sfuggiti altri numerosi trapianti nelle glandole meseraiche — quando al mattino della 6ª giornata l'infermo comincia a presentare fatti di catarro polmonare con difficoltà di espettorazione: rapidamente, quasi in modo fulmineo le condizioni si aggravano, e in 7ª giornata il povero bambino muore.

L'autopsia fu praticata nell'Istituto d'anatomia patologica — diretto dal prof. *Banti*. — Si trovò normale il campo operatorio, il peritoneo integro, integra la sutura intestinale, e quella vescicale che avevano entrambi perfettamente tenuto. Una infiltrazione diffusa delle glandole meseraiche e residui di tumore verso la parete posteriore della vescica. Libere le vie portali superiori e l'epatica: l'uretere di sinistra presentava fatti di compressione immediatamente al disopra della linea innominata, ed era nei tratti superiori più ampio che non normalmente.

Nulla dunque si rinveniva nel campo operativo che desse spiegazione della morte: l'esito operatorio poteva dirsi dei migliori.

Aperto il torace si trovò una polmonite lobare di tutto il lobo medio e inferiore a sinistra, identico processo a destra nel lobo inferiore; piccoli focolai lobulari disseminati qua e là nei lobi superiori.

All'esame anatomico macroscopico il tumore presenta alla superficie di sezione aspetto e consistenza diversi; in basso e superiormente si ha una superficie bianco-perlacea splendente, a consistenza gelatinosa in alcuni punti, con focolai emorragici evidenti: in altri punti la consistenza è maggiore ed il colorito più bianco; verso l'intestino e nelle metastasi, si ha una consistenza ancora maggiore, e l'aspetto di un tessuto compatto perfettamente bianco.

Anche la struttura istologica del tumore non è uguale in tutti i punti. Per la maggior parte è costituito da un tessuto con abbondante sostanza intercellulare omogenea, fortemente rifrangente, in cui in alcuni tratti si viene differenziando un sottilissimo e delicato reticolo fibrillare, privo delle reazioni specifiche tintoriali di connettivi, una sostanza avente tutti i caratteri della sostanza mucosa; ed in essa numerosissime cellule a forma svariatissima; la più gran parte piccole a nucleo rotondo ricco di sostanza cromatica, con il carattere delle cel-

lule connettivali giovanissime, altre più grandi con nucleo allungato, in alcune anzi tanto allungato, che se tutti i caratteri distintivi non fossero mancati avrebbero potuto rappresentare fibrocellule muscolari: altre infine, sono più grandi, stellate con il tipo degli elementi mucosi, di solito queste sono scarse di fronte agli altri tipi, ma vi hanno punti limitati in cui prevalgono ed allora la struttura è essenzialmente quella di un tessuto mucoso. I vasi son ampli, talora lacunari, hanno ora una semplice parete endoteliale, ora pareti ben costituite, sono sempre circondati da una zona in corrispondenza di cui il reticolo reagisce sempre con i caratteri dei connettivi; tali zone connettivali sono più o meno estese, ed il reticolo stesso a maglie ampie e struttura proprio fibrillare ovvero a maglie addensate, ristrette, per modo che si ha la costituzione di veri fasci connettivali, e queste zone connettivali formano un grande trabecolato nel tumore che viene così ad essere diviso in tante isole. Qua e là nel tessuto proprio neoplastico, si notano grossi elementi polinucleati, in cui la natura sinciziale è evidente. Non sono infrequenti focolai emorragici più o meno estesi.

In altri punti del tumore il reticolo fibrillare che vedemmo differenziarsi nella sostanza omogenea intercellulare, acquista grado a grado le proprietà tintoriali dei connettivi prima in modo incerto poi sempre più definito e corrispondentemente si ha diminuzione della parte omogenea interelementare, ed aumento degli elementi cellulari, piccoli, a nucleo rotondo ovalare.

Questo tipo di passaggio si rinviene costantemente attorno ai vasi ed il reticolo che si è venuto differenziando con i caratteri dei connettivi in seno al tumore è in rapporto colle zone connettivali perivasali descritte sopra.

Da questa struttura si passa ad un'altra che si ha là ove il tumore contrae rapporti coll' intestino, di cui solo la tunica sierosa è distrutta, mentre la tunica muscolare è compressa, assottigliata e infiltrata: e tale struttura si mantiene nelle metastasi; l'aspetto in entrambi i casi è di un vero sarcoma parvifuso rotondo cellulare; i piccoli elementi sono tutti disposti lungo uno stroma di sostegno connettivale od isolati, ma per lo più aggruppati in diversi in maglie risultanti dall'unione delle ultime fibrille connettivali.

Considerando la sua istogenesi, noi ci troviamo quindi di fronte ad un tumore in cui in alcuni tratti il tipo mucoso è perfettamente distinto, per quanto questi tratti siano molto limitati e prevalga un tipo che per i caratteri della sostanza intercellulare dovrebbe riportarsi al tipo mucoso, mentre per la qualità ed i caratteri degli elementi si av-

vicina di più ai sarcomi; è, un tipo meno differenziato del precedente, in cui si afferma meglio il carattere embrionale del tessuto mesenchimale circondante l'uraco, da cui con quasi certezza, dato appunto il reperto microscopico nonchè i rapporti anatomici, esso proviene. Da questa struttura si passa per gradi al tipo sarcomatoso puro, che del tipo embrionale meno differenziato da cui proviene, conserva tutte le proprietà comprese quelle di riproduzione e di diffusione, ed è con questo tipo, ricchissimo di vasi, che si metastatizza nelle glandole delle stazioni viciniori.

L'interesse del caso, come ognun vede, non viene già dall'atto operativo che per quanto grave fu ben tollerato dal paziente, ma perchè nella letteratura chirurgica ed anatomo-patologica, da me scrupolosamente consultata, io non ho trovata registrata nessuna neoplasia con caratteri maligni, imputabile a residui dell'uraco: oltre di che ci è possibile nello studio del caso di seguire passo a passo l'evoluzione istogenetica dai tipi meno differenziati, alla forma sarcomatosa pura con cui il processo neoplastico afferma la sua invadenza e la sua malignità.

Il Segretario degli Atti
L. Picchi.

Adunanza pubblica del dì 13 Dicembre 1906.

Presiede il Prof. G. MYA, *Presidente.*

Sono presenti i Soci: Azzurrini, Baduel, Banti, Borri, Burci, Capei M., Chiarugi, Corsini, Daddi, Fano, Giuntoli, Lenzi, Levi, Luisada, Lustig, Marcacci, Mya, Panichi, Picchi, Pieraccini, Pieragnoli, Puritz, Radaeli, Resinelli, Stacchini, Taddei.

Banti in nome anche del prof. *Lustig* propone che venga mandato un telegramma al socio onorario prof. *Golgi*, col plauso dell'intera Accademia per il conferimento del premio Nobel.

La proposta viene approvata per acclamazione.

Pellizzari prof. Celso. — *Presentazione di casi di onicomicosi guariti colla Röntgenterapia.*

È notorio come fino alla introduzione dei nuovi metodi di cura, noi non avessimo altri mezzi per guarire le unghie colpite dal favo o dal tricofito che l'avulsione violenta dell'unghia stessa. E siccome l'esperienza mi aveva dimostrato che basta la persistenza *in sito* anche di minimissimi brandelli della matrice o del letto ungueale invasi dai respettivi funghi tignosi, perchè la malattia si riproduca, così da venti anni io faceva precedere alla avulsione dell'unghia l'applicazione di una miscela di acido pirogallico ed olio d'oliva per provocare una specie di *giradito* (patereccio superficiale) chimico. Questo con l'intento di rendere un poco più lassi (pochissimo, per essere sinceri) i rapporti fra unghia e tessuti circostanti, ma sopratutto per diminuire con la presenza del pus la resistenza degli ifomiceti che si trovano ai contorni dell'unghie ammalate.

Questo metodo reclama delle precauzioni, perchè anche cotesta infiammazione chimica, se oltrepassa certi limiti, può distruggere completamente le parti destinate a riprodurre l'unghia, o per lo meno turbarne talmente il trofismo da condurre alla riproduzione di una unghia perennemente deforme.

In ogni modo anche infliggendo ai pazienti una doppia sofferenza, la avulsione rimaneva sempre dolorosa, ed il modo di cura addirittura brutale.

La cura dei raggi X avendoci additata una via meno dolorosa, più sollecita e più sicura, per le tigne delle parti pelose, ci spinse a estenderla anche ai casi di onicomicosi. Il ragionamento fu il seguente: se le ricerche di laboratorio, ripetute anche nella nostra Clinica [1] hanno dimostrato che i raggi X non esercitano una vera azione diretta o parassiticida sull'*achorion* e sul *trychophiton*, non possiamo tuttavia ammettere che la guarigione debba attribuirsi soltanto all'allontanamento meccanico dei capelli e dei peli ammalati. Perchè se anche fosse possibile accettare tale ipotesi per la tricofizia, dove sappiamo che il fungo occupa principalmente la sostanza propria del pelo, lo stesso non può dirsi certamente per la tigna favosa, il cui fungo predilige le guaine del pelo e del follicolo.

Fra i moltissimi tignosi curati negli anni 1905-906 nell'Istituto Fototerapico Fiorentino, sono varî i casi di onicomicosi sottoposti alla

---

[1] Tali ricerche formano soggetto della *tesi di perfezionamento* sostenuta nel luglio decorso dal tenente medico dott. Mancini. (Giornale del R. Esercito, agosto 1906).

Röntgenterapia: ma la maggioranza cominciò la cura e non la seguitò, ed alcuni casi (specialmente ambulanti) furono perduti di vista. Io intendo quindi riferire soltanto sopra 3 casi rimasti più a lungo sotto la nostra diretta osservazione, che riguardano due bambine affette da tricofizia, ed una da tigna favosa.

Non posso oggi presentarle tutte e tre, perchè una di loro, appartenente al comune di Castel Fiorentino, già da varî mesi ha lasciata la mia Clinica. In essa fu necessario ripetere 2 cicli di applicazioni *Röntgen* per raggiungere la guarigione della tricofizia del capillizio; e cioè il 18 agosto ed il 18 dicembre 1905. Soltanto nell'aprile 1906, guarita del capo, si sottopose la piccola inferma alla cura dei raggi X per l'onicomicosi del dito medio della mano destra. Dal 7 aprile al 4 agosto la bambina subì 7 sedute di *Röntgen*. Distanza dall'anticatode 15 centimetri; lunghezza della scintilla da 16 a 20 centimetri; qualità dei raggi 6-7; durata delle applicazioni da 20 a 50 minuti primi: unità assorbite per ogni seduta 4-7 $^1/_2$ H. Quando fu licenziata, per richiesta del Comune, più della metà della unghia a partire dalla punta presentava le apparenze dell'unghia sana.

Le altre due bambine sono quelle che vi presento oggi, guarite della onicomicosi in modo talmente perfetto che sfido chiunque a riconoscere fra tutte quali furono le unghie ammalate.

La Lusani Filippina, di anni 8, ammalata di tigna favosa già da oltre tre anni, e degente nello spedale e sottoposta alle vecchie cure (pecette, ecc.) da 15 mesi, fu da noi sottoposta ai raggi Röntgen nei giorni 4 e 5 agosto 1905. Se in questo caso e per tale mezzo fu ottenuta finalmente la guarigione della tigna del capillizio, questo non fu senza inconvenienti: perchè è questo uno dei pochissimi casi nei quali ad onta delle precauzioni usate per tutti i curati con i raggi X, si ebbero dei punti di radiodermite, e delle alopecie persistenti, certo favorite da quella condizione specialissima di atrofia cui vanno incontro alla lunga tutti i malati di tigna favosa, anche se non curati.

Avendo dovuto trattenere a lungo l'inferma in Clinica e per guarire i due punti di radiodermite, e per favorire, nei limiti del possibile, la rinascita dei capelli con altre applicazioni d'alta frequenza e simili, la Lusani fu sottoposta alla cura dei raggi X per l'onicomicosi che presentava al 4° dito della mano sinistra. Essa ha ricevuto 6 applicazioni di *Röntgen* dal 23 gennaio al 2 agosto 1906. Distanza dall'anticatode 15-16 centimetri; lunghezza della scintilla 15 a 22 centimetri; qualità dei raggi 6-7; durata della applicazione da 20 a 50 minuti primi; unità assorbite per ogni seduta 4-7 H.

Dall' ottobre ad oggi l' unghia ha completamente riacquistato per tutta la estensione le apparenze normali, e gli esami microscopici ripetuti molte volte han dato sempre resultato negativo.

L' ultima inferma, Focardi Marietta, affetta da tricofizia del cuoio capelluto e dell' unghia del 3° dito della mano destra, era pure ammalata da alcuni anni quando entrò in Clinica. In lei fu cominciata quasi contemporaneamente la cura *Röntgen*, tanto al capillizio che al dito.

Per ottenere la guarigione della tigna del capo furono necessari due cicli di raggi X. Il primo eseguito nei giorni 23 e 24 dicembre 1905 dette depilazione completa: ma mentre per alcuni mesi di seguito gli esami microscopici non rivelarono peli ammalati, un resultato positivo non si ebbe che nel luglio 1906. Perciò dopo alcuni tentativi infruttuosi di cure medicamentose la Focardi fu sottoposta ad una seconda depilazione per mezzo dei raggi X, il 28 settembre scorso.

La guarigione completa della onicomicosi si è ottenuta con 9 applicazioni, eseguite la prima il 23 gennaio, l' ultima il 16 luglio. Distanza dall' anticatode 15 a 18 centimetri; lunghezza della scintilla 17-20 centimetri; qualità dei raggi 6-7; durata delle applicazioni da 18 a 45 minuti primi; unità assorbite per ogni seduta 4-7 H.

I casi riferiti dal punto di vista pratico non hanno bisogno di commenti: oggi nessuno può più discutere la superiorità della cura *Röntgen* sui vecchi metodi, sia dal punto di vista della durata delle cure, sia da quello della mancanza del dolore. Per l' unghie in particolare mi preme mettere in rilievo come le osservazioni di questi casi dimostrano che esse sotto l' influenza dei raggi X, guariscono senza che si produca alcuna reazione apparente; senza cadere *in toto* come avviene per i peli, ma ricominciando a crescere con apparenza di unghie perfette, cioè senza deformità, senza scabrosità, senza opacità di sorta; ciò che accadeva spesso dopo l' avulsione violenta.

Dal punto di vista scientifico è importante il fatto di questo modo speciale di guarigione della onicomicosi perchè chiarisce il meccanismo della azione curativa dei raggi X sulle tigne. Infatti, se non si può dimostrare una azione parassiticida diretta di quei raggi sugli Ifomiceti in questione, nemmeno si può tutto attribuire all' allontanamento meccanico e brusco delle parti ammalate; e bisogna per necessità ammettere una speciale resistenza conferita dai raggi *Röntgen* a quei tessuti, sede della malattia.

Biffi U. — *Funzione dissociante del sangue sui bilirubinati alcalini e cromometria del plasma.*

Il dott. *Biffi* prendendo le mosse da una sua recente pubblicazione sulla ricerca della bilirubina nel sangue, dimostra come il sangue in toto e specialmente i globuli rossi abbiano una spiccata azione dissociante sui bilirubinati alcalini per cui la bilirubina si trova libera in circolo e non già combinata agli alcali, come si riteneva. Sembra dunque che il plasma debba essere considerato come un solvente della bilirubina, quantunque l'acqua e i liquidi acquosi in generale non lo siano. Ma non può essere esclusa completamente l'ipotesi che la bilirubina si trovi in circolo allo stato di finissima e stabile sospensione, piuttosto che in quello di soluzione.

La funzione dissociante del sangue per rispetto ai bilirubinati alcalini è dovuta in gran parte all'anidride carbonica ed ai bicarbonati. Essa è ben misurabile con una soluzione titolata di potassa o di soda caustica quando ci si serva della bilirubina come indicatore. Nel sangue umano il suo valore non di rado raggiunge quello di una soluzione decinormale di acido solforico.

Basandosi su questi fatti e su diverse considerazioni, che brevemente espone, *Biffi* ha ideato un procedimento rapido e di facile esecuzione per ottenere un dosaggio approssimativo del pigmento giallo che colora il plasma sanguigno; questa valutazione è utile in molte ricerche fisio-patologiche e presenta varie applicazioni alla diagnostica clinica (colemia anitterica, ittero acolurico, ecc.). Il dosaggio si fa paragonando il colore dell'estratto cloroformico del sangue a quello di soluzioni campione di acido cromico.

Biffi si è già servito del suo metodo per la determinazione del plasmocromo di numerosi individui sani o infermi. Riferisce in breve i risultati ottenuti fermandosi particolarmente su una serie di ricerche eseguite in collaborazione col dott. *P. Galli* sul sangue dei neonati e dei feti. Da queste ricerche risulta come la quantità di plasmocromo, già abbastanza elevata nella vita fetale, giunga al suo massimo poco dopo la nascita per decrescere rapidamente nelle due prime settimane di vita e ridursi, dopo uno o due mesi dalla nascita, al tasso normale per l'adulto. La curva del contenuto del sangue dei neonati in plasmocromo è costante; al suo vertice suole corrispondere l'ittero nei casi in cui questa manifestazione cutanea della colemia si osserva (ittero dei neonati), ma l'apparizione e l'intensità del fenomeno non si trova in costante ed obbligato rapporto colla quantità di pigmento giallo esistente nel sangue.

Fano dice che il metodo proposto dal *Biffi* per la cromometria del plasma, gli sembra ben ideato e rispondente allo scopo. Per ciò che riguarda poi l' azione dissociante del sangue sui bilirubinati egli ricorda le esperienze del *Ludwig*, il quale dimostrò come l' acido carbonico sia totalmente spostabile per mezzo del vuoto dal sangue, ma non già dal plasma. I globuli rossi eserciterebbero quindi una azione analoga a quella di un acido forte sulle combinazioni dell' acido carbonico. Propende a credere che una funzione simile abbiano appunto i globuli rossi sui bilirubinati alcalini e che il potere dissociante del sangue su questi non sia quindi dovuto all' acido carbonico che contiene. Per quanto poi concerne il giudizio sullo stato fisico, in cui si può trovare la bilirubina in circolo, ricorda che il plasma va considerato come un liquido colloidale e che il comportamento dei corpi e le loro reazioni chimiche possono essere assai diversi dall' ordinario, quando si svolgono in un ambiente colloidale. Delle due ipotesi emesse da *Biffi* sullo stato fisico della bilirubina in circolo, egli ritiene tuttavia più verosimile la seconda, che cioè questo pigmento si trovi non già in soluzione, ma allo stato di finissima sospensione nel plasma.

Banti chiede al *Biffi* uno schiarimento: se cioè quando si è occupato dell' azione dissociante della parte incolora dei globuli, ha inteso alludere ai globuli bianchi, oppure allo stroma degli eritrociti.

Biffi risponde che ha parlato dello stroma degli eritrociti; l'eventuale potere dissociante dei leucociti, presi isolatamente, non è stato ancora oggetto di studio da parte sua.

Mya, a proposito delle vedute del *Gilbert* e della sua scuola, sulla natura del pigmento giallo del plasma, si lagna del fatto che nessuno dei ricercatori, i quali si sono occupati di tale argomento, ha ricordato come egli vari anni prima del *Gilbert*, affermasse che il plasma umano era colorato, anche allo stato normale, dai pigmenti della bile.

Biffi si dice dispiacente di non aver citato le osservazioni del prof. *Mya* e dichiara che, nella pubblicazione del suo lavoro, le terrà nel debito conto. Rispondendo poi al prof. *Fano*, richiama la sua attenzione su alcuni dei dati sperimentali che ha precedentemente esposto e in modo speciale su questi due: 1°, che facendo gorgogliare anidride carbonica in una soluzione acquosa di un bilirubinato alcalino o aggiungendovi un bicarbonato, si mette in libertà la bilirubina e la si rende estraibile con cloroforme, mentre prima non lo era; 2°, che sottomettendo il sangue all' azione del vuoto, col quale procedimento tutta la CO_2 viene spostata, si diminuisce grandemente il potere dissociante del sangue stesso sui bilirubinati alcalini. Perciò sembra al

Biffi non possa esistere dubbio che una parte del potere dissociante del sangue sia dovuta alla CO_2, specialmente a quella contenutavi sotto forma di bicarbonato. Riguardo allo stato fisico in cui si può trovare la bilirubina nel torrente circolatorio, il fatto dal *Biffi* sperimentalmente assodato, consiste nella costante estraibilità di essa dal sangue mediante cloroforme, ciò che la fa ritenere libera in circolo. Partendo da questo dato di fatto, egli ha emesso delle ipotesi che potranno essere più o meno prossime al vero; come tali appunto le dà, senza insistervi troppo, poichè riconosce la grande complessità di questi problemi e la difficoltà somma di risolverli allo stato attuale delle nostre conoscenze.

Nencioni dott. M. e **Paoli dott. A.** — *La radioterapia nelle varie forme di adeniti che susseguono all'ulcera venerea.*

Dal giugno 1905 abbiamo studiati 37 casi di adeniti veneree, di cui 16 a tipo strumoso, 14 subacute, 7 acute. I resultati che abbiamo ottenuto sono i seguenti:

Nelle adeniti a tipo strumoso:

1° Rapida e completa scomparsa del dolore nello spazio di 24-48 ore, anche in quei casi in cui l'adenite continua nella fase progressiva.

2° Una sola applicazione radioterapica è sufficiente a provocare il riassorbimento dell'adenite quando le ulcere sono guarite o in via di guarigione.

3° La coesistenza delle ulcere allo stadio virulento sembra rendere meno pronta e meno efficace l'azione dei raggi X.

4° Le adeniti a tipo strumoso, operate dopo le applicazioni dei raggi X, guariscono più rapidamente in confronto delle altre non trattate cogli stessi raggi in quanto che il tessuto di granulazione si forma più rapido e le parti suppurate vengono più presto eliminate.

5° La durata della degenza in ospedale è ridotta in media a meno di 30 giorni, numero bassissimo se si tien conto della lentezza di sviluppo e del processo di riparazione in questa specie di adeniti.

Nelle adeniti subacute:

1° Il dolore scompare nelle 48 ore successive alla prima applicazione. Il dolore però è provocabile nei giorni seguenti con forti pressioni.

2° La riduzione del volume è visibile solo dopo il 4° giorno e se le ulcere sono sempre virulente, l'adenite può crescere ancora per arrestarsi dopo la 2ª applicazione.

3° Una sola applicazione può essere sufficiente a provocare il riassorbimento delle adeniti. Se le ulceri sono virulente o si riacutizzano ce ne vogliono fino a tre.

4° Le adeniti operate dopo il trattamento radioterapico volgono a guarigione in minor tempo che usualmente.

5° La durata della degenza si abbrevia, ma di poco.

Nelle adeniti acute:

1° Rapida scomparsa del dolore.

2° Riduzione e riassorbimento molto rapidi quando l'applicazione è fatta all'inizio dell'infiammazione; più lenti se la suppurazione è già iniziata.

3° La presenza delle ulcere virulente sembra influisca sulla rapidità e sulla costanza del riassorbimento.

4° Le adeniti operate dopo l'applicazione guariscono rapidissimamente.

5° La durata della degenza è della media di 10-15 giorni, quando non sopravvengano complicazioni.

Conclusioni generali:

1° Le applicazioni dei raggi X hanno inflenza sul decorso e sulla durata delle adeniti che susseguono all'ulcera venerea.

2° La loro azione benefica è più apprezzabile per le adeniti a decorso lento che non per le acute e subacute.

3° Le adeniti, di qualunque varietà, operate dopo l'applicazione dei raggi X, volgono a guarigione in minor tempo e senza raschiamenti e causticazioni.

4° Le piaghe torpide, consecutive ad aperture di adeniti suppurate in individui macilenti, anemici, trattate coi raggi X si trasformano in pochi giorni in piaghe di buon aspetto.

5° Infine la dolorabilità delle adeniti scompare sempre o quasi sempre in modo più o meno assoluto dopo la prima applicazione in un periodo di tempo variabile fra le 24 e le 48 ore, mai superiore alle 72.

G. Pieraccini e **C. Ceni**. — *Il tetano faradico in rapporto alla somministrazione dell'alcool e dello zucchero.*

Ci siamo posti questo problema: l'ingestione di dosi medie di alcool etilico e di zucchero, quale azione spiega sulla durata del tetano faradico?

In dieci individui dai 20 ai 55 anni, di buona costituzione e nutrizione, sani, con apparecchio digestivo in perfetto ordine, con fe-

gato normale, non alcoolizzati, non tocchi da precedente infezione malarica, insomma in dieci uomini normali ricoverati da qualche tempo in S. M. Nuova e quindi acclimatati ad una vita temperata ed uniforme, non affaticati da alcun genere di lavoro, assoggettati da qualche giorno ad una alimentazione pressochè uguale, quale è l'alimentazione stabilita dal *tutto vitto* secondo le tabelle dietetiche dell'ospedale (dieta mista di equilibrio); in questi soggetti si presero diversi tracciati in giorni successivi, uno per giorno, alla medesima ora, quattro ore dopo il termine del pasto ordinario, in giornate a temperatura pressochè uguale.

Per determinare il tetano faradico ci si valse sempre degli stessi apparecchi e della stessa intensità di corrente. Ci siamo serviti dell'apparecchio del *Mosso* come apparecchio miografico; si è usata la slitta del *Dubois-Raymond*, tenendo i due rocchetti alla distanza di mm. 65 l'uno dall'altro. Un reoforo si è applicato sulla regione cervico-dorsale, l'altro sul flessore superficiale delle dita, caricando il dito medio di un peso di gram. 500. Per stimolare costantemente nelle successive prove il medesimo punto del ventre del muscolo flessore comune delle dita, si ebbe cura di segnare con un lapis dermografico il punto su cui si applicava l'elettrode; ci servimmo di uno speciale elettrode fissato alla tavola dell'apparecchio tetanografo, terminante in un'asta alla estremità libera (quella estremità che la mano dello sperimentatore suole tenere impugnata), su cui si possono infilare a piacere diversi pesi graduati, in modo che sulla zona muscolare eccitata si viene sempre ad esercitare un'uguale pressione. Abbiamo ritenuto di esserci così posti in tali condizioni di esperimento da poter raccogliere in successivi giorni elementi confrontabili.

Si raccolsero così su 10 persone 44 tracciati tetano-faradici, di cui 18 in bianco, come termine di confronto; 18 dopo 20-40 minuti primi dalla somministrazione di glucosio gr. 30-60 sciolto in c. cub. 120-160 di acqua distillata (4 volte fu dato saccarosio al posto del glucosio); ed 8 tracciati si raccolsero su 6 persone (comprese nel primo gruppo delle 10) nelle identiche condizioni delle già ricordate, ma dopo la somministrazione di gram. 30 di alcool etilico assoluto sciolto in c. cub. 120 di acqua distillata.

I resultati delle nostre diverse ricerche si presentano: fra loro comparabili; assolutamente al coperto da ogni suggestione dello individuo in esperimento (tenuto all'oscuro della finalità dello esperimento); sottratti al coefficiente di un possibile allenamento (prove in bianco alternate con le prove all'alcool ed allo zucchero); rispondenti ad un

lavoro muscolare sottratto ad ogni influenza volitiva. È esclusa la stimolazione sensoriale gustativa cui riferire l'eccitamento muscolare, per il tempo trascorso dalla ingestione della sostanza alla prova tetano-faradica. Tutto questo considerato ci sembra che i nostri resultati siano tali da lasciarci tranquilli circa il valore del metodo adottato.

Per ciò che riflette l'azione dispiegata dallo zucchero sulla durata del tetano faradico, noi abbiamo trovato che, dopo la somministrazione della detta sostanza, il tetano si prolunga per un tempo *sempre* superiore a quello della prova fatta in bianco, tempo oscillante intorno ad un m.', ma che dà una media non inferiore ad un guadagno di 1',20" a favore del tetano raccolto sotto l'azione dello zucchero.

Nelle nostre esperienze coll'alcool si sono avute leggerissime oscillazioni in più nella durata del tetano e due volte in meno, in confronto della durata del tetano in bianco. La media segnerebbe un guadagno a favore dell'alcool di 3 m", cifra che ci sembra trascurabile per attribuire all'alcool un reale valore dinamogeno muscolare diretto.

Non pare neppure possa ammettersi un'azione eccitante dell'alcool sui muscoli attraverso gli apparecchi nervosi centrali. Ma tuttociò non significa che l'alcool non possa essere un alimento dell'organismo animale e indirettamente un alimento muscolare.

Sembra peraltro si possa concludere che se l'alcool del vino — certo preso a dosi medie — non ha azione benefica sulla contrazione ossia sul lavoro muscolare, non abbia neppure un'azione nociva.

Invece lo zucchero sembra che rappresenti realmente un diretto e forte comburente del muscolo, capace cioè di rendere — attraverso a trasformazioni chimiche che non vogliamo indagare — più efficace l'azione muscolare. E sembra anche debba raccomandarsi come alimento supplementare, particolarmente per le sue qualità dinamogene, purchè sia preso a dosi medie, oscillanti fra i 50-100 gram. *pro die*. Le dosi più generose resulterebbero non utili o dannose, almeno per le esperienze fatte da diversi autori sui soldati in marcia, all'ergografo, ecc.

Le nostre esperienze hanno dimostrato — cosa che del resto era facile prevedere — che le condizioni individuali di precedente alimentazione, e chissà quante altre condizioni interne ed esterne al nostro organismo, concorrono a modificare la durata del tetano faradico. Noi già ponemmo in evidenza gli effetti del lavoro sulla curva del tetano faradico.

Bisognerà quindi, da ora innanzi, mettersi sempre in condizioni opportune, e per quanto è possibile analoghe anche per rapporto all'esa-

minato, nel raccogliere il tetano faradico (sopratutto se vogliamo avere dati confrontabili), e stare in guardia contro i simulatori e dissimulatori nel ricercare la reazione miastenica. Questa potrebbe, ad esempio, essere migliorata da precedente congrua ingestione di zucchero, od influenzata in meno da una prolungata astinenza di alimenti idro-carbonati.

Infine il metodo della tetanografia faradica — che noi crediamo per i primi avere applicato allo studio delle sostanze alimentari nell'uomo — potrà essere molto opportunamente esteso all'esame del valore fisiologico delle più svariate sostanze alimentari, bevande, materie medicamentose. Non diciamo con ciò che questa indagine possa esser sufficiente da sola a risolvere questioni del genere di quelle qui trattate, ma lo potrà certamente in unione agli altri mezzi praticati in scienza. Certo il metodo del tetano faradico per lo studio di simili argomenti, ci sembra superiore al metodo ergografico, come fu da prima concepito e praticato e come anche oggi lo si applica da taluni.

Questi nostri studi potranno forse anche essere utilizzati per la interpretazione della genesi del tetano-faradico; parrebbe deponessero chiaramente per una origine tutto affatto muscolare del tetano medesimo (cioè relativamente indipendente dalla funzione nervosa centrale), se è vero, come ci sembra, essere lo zucchero « il carbone dei muscoli ».

Fano. Obietta al *Pieraccini* che la questione della influenza degli alimenti sulle estrinsecazioni muscolari è una questione grossa specialmente perchè prima che queste varie sostanze siano assorbite e cambiate veramente in materiale dinamogeno deve passare un tempo assai lungo, più lungo certo di quello considerato nelle esperienze del *Pieraccini*. Le sostanze usate dal *Pieraccini* possono agire determinando un cambiamento fisico-chimico sul mezzo nel quale si trova il muscolo.

Mya. Accenna che la critica mossa dall'O. al metodo ergografico *Mosso* di essere troppo facilmente influenzabile dalla volontà, non ha base molto valida quando al metodo *Mosso* si applichi lo stimolo elettrico.

Banti. Trova giusta l'obiezione del prof. *Fano* circa il tempo di azione delle sostanze dinamogene: crede che le esperienze sarebbero state più probative se invece di dare poco prima dell'esperimento queste sostanze si fossero alimentati i pazienti con una dieta combinata in modo da influenzare per vari giorni di seguito sia gli assorbimenti che le eliminazioni di queste sostanze e poterne studiare con più certezza le manifestazioni dinamogene.

Lustig. Domanda se l'orina dei soggetti alimentati con zucchero fu esaminata dal punto di vista della glicosuria alimentare.

Pieraccini replica. Al prof. *Fano* dice che è piaciuto ai due sperimentatori non occuparsi delle metamorfosi chimiche che lo zucchero ingerito compie attraverso il nostro organismo fino al momento della combustione intraorganica. È una questione grossa, come si è espresso il prof. *Fano*, e anche esorbita dalle indagini che si erano proposte *Oeni* e *Pieraccini*.

Non ci siamo fermati a considerare se e quanto vi furono modificazioni in rapporto al quantitativo dello zucchero o dell'alcool somministrato ed al tempo decorso dalla ingestione di quello da una parte (si lasciarono decorrere ora 20′ ora 40′) e dall'altra al prolungarsi più o meno del tetano faradico; noi pensiamo che agli esperimenti del genere dei nostri, non si debba domandare più di quello che essi possono dare. Sono troppe le condizioni che regolano un esperimento del genere e le cause e concause che possono modificarne in qualche parte le resultanze, perchè si possa con sicurezza pretendere di cogliere molti particolari. Meglio è affermare il fenomeno saliente, costante ed incontrovertibile, anzichè la sfumatura di questo.

Ricorda gli studii di *Albertoni*, di *Lussana*, di *Atwater* e *Benedict* sulla capacità dell'alcool di bruciare nell'organismo e funzionare come alimento al posto dei grassi e degli idrati di carbonio.

Dice che dopo mezza ora dalla ingestione dell'alcool se ne ritrovano quantità chimicamente dimostrabili nel sangue circolante.

Quanto allo zucchero, specialmente trattandosi di glucosio, gli Autori da lui consultati sono d'accordo nello ammettere la rapidità dell'assorbimento; e coloro che studiarono a mezzo della ergografia o della dinamometria l'azione di sostanze alimentari in rapporto al lavoro muscolare, hanno riconosciuto che dopo 15′-20′-30′, lo zucchero e l'alcool spiegano già un'azione sul lavoro muscolare medesimo. (*Ugolino Mosso, Paoletti, Hellsten, Lussana*).

Risponde al prof. *Mya*. Collo accenno critico al sistema ergografico, non intese negare ogni valore all'apparecchio del *Mosso*, e riconosce l'importanza indiscutibile dell'ergografo *Treves*. Ma volle invece censurare il sistema di alcuni, siano pure scenziati distintissimi come il prof. *Feré* di Parigi, i quali con ripetuti autoesperimenti ergografici finiscono col chiedere troppo a questo metodo, senza considerare quanto sull'esperimento stesso debba influire il coefficente personale dello sperimentatore. È difficile, per non dire impossibile, che l'autosperimentatore si possa sottrarre del tutto al fattore dell'autosuggestione.

Al prof. *Lustig* dichiara che fu praticata la ricerca dello zucchero nelle orine, per verificare se eventualmente si producesse una glico-

suria alimentare. Questa ricerca fu anzi praticata dagli assistenti del servizio medico diretto dal *Pieraccini*.

Certo, dice al prof. *Banti*, le nostre ricerche avrebbero potuto essere impostate anche con criterii diversi e più rigorosi, se avessimo avuto una diecina d'uomini da sottoporre nei diversi giorni d'esperienza a condizioni anche più severe di quelle di cui noi credemmo circondarci; ma bisogna pensare alle difficoltà ed alla deficienza ordinaria dei nostri mezzi di studio.

In ogni modo noi alternammo le prove in bianco con le prove all'alcool ed allo zucchero; e queste e quelle furono assai numerose ed univoche; ed i soggetti di esperimento mantennero nei diversi giorni una vita pressochè eguale. Crediamo perciò che si possano tranquillamente accettare le nostre conclusioni.

Il Segretario degli Atti
L. Picchi

Domenico Cesare Bartolini, *Responsabile*.

INDICE

ALMAGIÀ Dott. Marco, Sul rapporto tra sostanza nervosa centrale e tossina nel tetano ..... Pag. 654
AZZURRINI Dott. Ferdinando, Sulle origini delle agglutinine nel tifo... 493
BARNABÒ Valentino, Sull' azione negli animali dell' estratto di taenia saginata 611
BILANCIONI Dott. Guglielmo, Di un reperto di midollo osseo in un polmone di coniglio.. 487
BOLOGNESI Dott. Giuseppe, La legatura della vena porta in animali con circolo di *Jacobson* 219
BRUINI Dott. G., Il polmone elimina ammoniaca? 387
CESARIS DEMEL Prof. A., Sulla reazione metacromatica degli eritrociti nello stato normale e nei vari stati patologici 520
CEVIDALLI Dott. A. e CHISTONI Dott. A., Sulla diagnosi differenziale tra avvelenamento da vapori di carbone e avvelenamento da gas illuminante 333
CHIAPPELLA Dott. A. R., Nuovo apparecchio per la cultura dei batterii anaerobii 285
CONFORTI Dott. G., Contributo allo studio sulla genesi del fegato cistico 705
DONZELLO Dott. G., Contributo alla patogenesi dell' anemia perniciosa progressiva 637
FILIPPI Dott. Eduardo, Modificazioni del ricambio organico per azione del cloruro di bario 589
FRANCHETTI Dott. A. e MENINI Dott. G., Le minute alterazioni delle ghiandole salivari in alcune malattie infettive 100
FRANCHETTI Dott. A. e MENINI Dott. G., Esperienze d' immunizzazione dei cavalli col siero anticarbonchioso *Sclavo* 661
FRUGONI Dott. C e PEA Dott. A., Intorno al centro e ai nervi secretori del rene 136
GARDENGHI Dott. Giuseppe Felice, Ricerche batteriologiche sull' *Hog-Cholera* specialmente in rapporto all' *avvelenamento da carne* 723

GUERRINI Dott. Guido, Di una proprietà meccanica del muscolo che si può chiamare *potenza*. . . . . Pag. 415
GUERRINI Dott. G., Sulla funzione dei muscoli degenerati (3ª comunicazione) 427
GUERRINI Dott. Guido, Sulla funzione dei muscoli degenerati. (4ª comunicazione) 529
GUERRINI Dott. Guido, Sulla funzione dei muscoli degenerati. (5ª comunicazione) 621
LENZI Dott. Arturo e PELLEGRINI Dott. Augusto, Contributo alla conoscenza delle cisti congenite del collo 5
LETTERATURA 796
LOMBARDO Dott. C., Sulla dimostrazione istochimica dei corpi grassi. 272
MARASSINI Dott. Alberto, Sopra le modificazioni che si hanno nelle capsule surrenali in rapporto con alcune variazioni della funzione genitale e della funzione renale 197
MARCHETTI Dott. Guido, Azoto e ferro dell' emoglobina in condizioni normali e patologiche 573
MATUCCI Dott. Giuseppe, Sul meccanismo di azione delle sostanze diuretiche 349
MELLIS-SCHIRRU Dott. Benvenuto, Influenza dei raggi Rontgen sulla lipasi del siero di sangue umano 420
PEPERE Dott. Alberto, Della degenerazione cistica del polmone. 171
PIERALLINI Dott. G., Sull' eliminazione della calce e della magnesia in rapporto ad alcune forme cliniche 59
PODVYSOZKJ Prof. V. e PIRONE Dott. R., Le alterazioni istologiche della cute da raffreddamento con speciale riguardo alle fine particolarità del processo rigenerativo dell' epitelio 401
PORCILE Dott. V., Trapianti di midollo osseo 113
RADAELI Dott. Francesco, Dimostrazione della spirocheta pallida nella placenta 397
RADAELI Dott. Francesco, Nuove osservazioni sulla istologia patologica e sulla cura del sarcoma idiopatico multiplo emorragico della cute (*angioendotelioma cutaneo di Kaposi*) 408
RENDICONTI delle Adunanze dell' Accademia Medico-fisica fiorentina 152, 290, 453, 550, 669, 799
SIRENA Prof. S., Carbonchio e sue alterazioni in alcuni organi principali della cavia 745
TIBERTI Dott. N., Contributo alla etiologia degli avvelenamenti per carne 679
TOMMASI Dott. Corrado, Contributo allo studio delle cellule giganti del midollo osseo 461

IGAL 337

3 2044 103 00

3 2044 103 003 505